

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Das metastasierte kolorektale Karzinom –
Eine Analyse der Überlebenszeiten und
Therapiemodalitäten im zeitlichen Verlauf
von 1994 bis 2014**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maximilian Matthias Demmer
aus Landshut
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatte:r: Prof. Dr. Volker Heinemann

Mitberichterstatte:r: PD Dr. Enrico De Toni
Prof. Dr. Claus Belka

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter: Dr. Julian Holch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2020

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG.....	10
1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms.....	10
1.2 Stadieneinteilung.....	10
1.3 Lokalisation und Metastasierung.....	12
1.4 Therapiestrategien des metastasierten kolorektalen Karzinoms	13
1.4.1 Allgemeines.....	13
1.4.2 Chemotherapeutika und Antikörper.....	13
1.4.2.1 5-Fluorouracil/Folinsäure	14
1.4.2.2 Capecitabin (Xeloda®)	14
1.4.2.3 Irinotecan	14
1.4.2.4 Oxaliplatin	15
1.4.2.5 Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®)	15
1.4.2.6 Aflibercept	16
1.4.2.7 Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix®)	16
1.4.2.8 Panitumumab (Vectibix®)	17
1.4.2.9 Trifluridin/Tipiracil	18
1.4.2.10 Regorafenib (Stivarga®)	18
1.4.3 Therapieregime	19
1.4.4 Therapeutisches Vorgehen beim mKRK	20
1.4.5 Metastasen Chirurgie.....	23

1.4.6	Lokal ablative Verfahren	23
1.4.7	Beurteilung des Therapieansprechens.....	24
1.5	Prognose.....	25
1.6	Prognostische und prädiktive Faktoren	25
1.6.1	Allgemeinzustand des Patienten.....	25
1.6.2	Metastasierungscharakteristik.....	26
1.6.3	Laborparameter.....	26
1.6.4	RAS- und BRAF-Status.....	27
2	FRAGESTELLUNG.....	28
3	MATERIAL UND METHODEN	29
3.1	Patientenkollektiv I (1994-2007).....	29
3.2	Patientenkollektiv II (2007 - 2014).....	29
3.3	Statistik	31
4	ERGEBNISSE.....	33
4.1	Patienten- und tumorspezifische Charakteristika im Vergleich	33
4.2	Vergleich der verabreichten Chemotherapie.....	37
4.2.1	Anzahl der palliativen Chemotherapielinien	37
4.2.2	Verabreichte Substanzen und Therapieschemata	38
4.3	Metastasenresektionen	40
4.4	Lokal ablative Verfahren	42
4.5	Überlebenszeiten	44
4.5.1	Gesamtüberleben beider Kollektive	44
4.5.2	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	45

4.5.2.1	Einfluss des besten Ansprechens in der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben.....	45
4.5.2.2	Einfluss einer Metastasenresektion auf das Gesamtüberleben.....	48
4.5.2.3	Einfluss von Patienten- und Tumorcharakteristika auf das Gesamtüberleben.....	50
5	DISKUSSION	55
5.1	Beurteilung der medianen Gesamtüberlebenszeit beider Kollektive.....	55
5.2	Beurteilung des Einflusses der Therapie auf das Gesamtüberleben.....	56
5.2.1	Analyse der verabreichten palliativen Chemotherapie	56
5.2.2	Bedeutung von Metastasenchirurgie und lokal ablativer Therapie.....	58
5.2.3	Therapie des Primärtumors.....	61
5.2.4	Bedeutung der supportiven Therapie	61
5.3	Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika	62
5.3.1	Grundcharakteristika	62
5.3.2	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben im zeitlichen Verlauf.....	64
6	ZUSAMMENFASSUNG	68
7	LITERATURVERZEICHNIS	69
8	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	82

9 ANHANG.....	84
10LEBENS LAUF.....	87
11DANKSAGUNG.....	88
12EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A

AJCC.....*American Joint Committee on Cancer*

AP*alkalische Phosphatase*

C

CEA.....*Carcinoembryonales Antigen*

CR.....*complete remission, komplette Remission*

CRP.....*C-reaktives Protein*

D

DCR*disease control rate, Krankheitskontrollrate*

DNA.....*deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure*

DpR.....*depth of response, Remissionstiefe*

E

ECOG.....*Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR*epidermal growth factor receptor*

ESMO.....*European Society of Medical Oncology*

F

FA.....*folic acid, Folinsäure*

FU*Flurouracil*

I

IgG1*humanes Immunglobulin G1*

K

KRAS*Kirsten RAS*

KRK.....*kolorektales Karzinom*

L

LAT.....*local ablative treatment, lokal ablative Behandlung*

LDH.....*Laktatdehydrogenase*

LLD.....*liver limited disease*

M

mKRK..... *metastasiertes kolorektales Karzinom*
moAK *monoklonaler Antikörper*
MRT *Magnetresonanztomographie*
MSI..... *Mikrosatelliteninstabilität*

N

NED..... *non evidence of disease, kein Krankheitsnachweis*
NRAS *neuroblastoma RAS*

O

ORR *objective response rate, objektive Ansprechrate*
OS *overall survival, Gesamtüberleben*

P

PD *progressive disease, progressive Erkrankung*
PFS *progression-free survival, progressionfreies Überleben*
PR *partial remission, partielle Remission*

R

RAF *rapidly accelerated fibrosarcoma*
RECIST *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RFA *Radiofrequenzablation*
RNA..... *ribonucleic acid, Ribonukleinsäure*

S

SD *stable disease, stabile Erkrankung*
SIRT *selektive interne Radiotherapie*

T

TF..... *Trifluridin*
TPI..... *Tipiracil*

U

UICC *Union Internationale Le Cancer*

V

VEGF *vascular endothelial growth factor*

VEGFR..... *vascular endothelial growth factor receptor*

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit weltweit über 1,3 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr die dritthäufigste Krebserkrankung des Menschen, wobei sie vermehrt in Industrienationen auftritt [1]. Fast 700.000 Menschen sterben jährlich an dieser Erkrankung [1]. In Deutschland erkrankten 2014 ca. 33.000 Männer und 28.000 Frauen, womit das KRK bei Männern nach dem Lungenkarzinom das zweithäufigste und bei Frauen nach dem Mammakarzinom und dem Lungenkarzinom das dritthäufigste Malignom hierzulande darstellt [2]. Das KRK ist vornehmlich eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren bei Männern bzw. 75 Jahren bei Frauen [2]. Etwa 26000 Menschen starben im Jahr 2014 in Deutschland an einem KRK, wobei die altersstandardisierten Sterberaten seit dem Jahr 2002 um über 20% Prozentpunkte gesunken sind [2]. Dies ist einerseits durch die Etablierung von Früherkennungsmaßnahmen wie die Koloskopie erklärbar [3], andererseits tragen zunehmende therapeutische Möglichkeiten bei Patienten mit metastasiertem KRK (mKRK) zu dieser Entwicklung bei [4]. Insbesondere auf letzteren Aspekt soll in dieser Arbeit eingegangen werden.

1.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des KRK beruht auf der Tumordinfiltrationstiefe (T), dem lokalen Lymphknotenstatus (N) und dem Vorliegen einer Fernmetastasierung (M). Die klinische Klassifikation (cTNM) erfolgt je nach Lokalisation des Primärtumors vor der Therapie u.a. mittels Endoskopie, Ultraschall oder auch Magnetresonanztomographie (MRT). Eine pathologische Klassifikation insbesondere der Tumorausdehnung sowie einer etwaigen Lymphknotenmetastasierung kann erst nach Resektion des Primärtumors und anschließender histopathologischer Untersuchung vorgenommen werden (pTNM). Die Erhebung des Tumorstadiums nach einer neoadjuvanten Therapie wird mit dem Präfix y gekennzeichnet (yTNM). Diese TNM- Klassifikation (siehe Tabelle 1) ist Grundlage für die Einteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) in vier Grade (UICC I bis IV, vgl. Tabelle 2); sie spiegelt wieder,

wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist. Auch das *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) hat das TNM-System zur Einteilung des KRK übernommen. Je nach Schweregrad der Erkrankung erfolgt zum einen eine stadiengerechte Therapie, zum anderen hat die Stadieneinteilung auch prognostische Relevanz. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit im Stadium I ca. 92%, im Stadium II und III je nach Lymphknotenbefall zwischen 53% und 87% sowie im Stadium IV ca. 11% [5].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (UICC 2010)

<i>T (Tumor)</i>	<i>Eigenschaften</i>
<i>T_x</i>	Ausgangstumor („Primärtumor“) kann nicht beurteilt werden
<i>T₀</i>	kein Anhaltspunkt für Primärtumor
<i>T_{is}</i>	<i>Carcinoma in situ</i> (durchbricht nicht die Basalmembran)
<i>T₁</i>	Tumor hat sich in die dünne Bindegewebsschicht (Basalmembran) unterhalb der Darmschleimhaut (Submukosa) ausgebreitet
<i>T₂</i>	Tumor hat sich in die Muskelschicht unterhalb der Schleimhaut (Muskularis propria) ausgebreitet
<i>T₃</i>	Tumor hat sich über die Muskelschicht unterhalb der Schleimhaut hinaus in die Subserosa oder das Fettgewebe ausgebreitet
<i>T_{4 a/b}</i>	Tumor hat das Bauchfell (a) oder andere Organe/Nachbarstrukturen befallen (b)

<i>N (Lymphknoten)</i>	<i>Eigenschaften</i>
<i>N_x</i>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<i>N₀</i>	Kein Befall regionärer Lymphknoten
<i>N₁</i>	Metastatischer Befall von 1-3 regionären Lymphknoten
<i>N_{1a}</i>	1 Lymphknoten befallen
<i>N_{1b}</i>	2-3 Lymphknoten befallen
<i>N_{1c}</i>	Tumorknötchen im Fettgewebe unterhalb der Schleimhaut ohne identifizierbare regionäre Lymphknoten
<i>N₂</i>	Befall von 4 oder mehr regionären Lymphknoten
<i>N_{2a}</i>	4-6 Lymphknoten befallen
<i>N_{2b}</i>	7 oder mehr Lymphknoten befallen

Tabelle 1 (Fortsetzung)

<i>M (Fernmetastasen)</i>	<i>Eigenschaften</i>
<i>Mx</i>	Fernmetastasen (Tochtergeschwülste) können nicht beurteilt werden
<i>M0</i>	Keine Fernmetastasen
<i>M1</i>	Fernmetastasen
<i>M1a</i>	Fernmetastasen in einem Organ (z.B. Lunge oder Leber)
<i>M1b</i>	Fernmetastasen in mehreren Organen und/oder Befall des Peritoneums

Tabelle 2: UICC-Stadiengruppierung

<i>Stadium (UICC)</i>	<i>Primärtumor</i>	<i>Lymphknoten (LK)</i>	<i>Fernmetastasen</i>
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>I</i>	T1, T2	N0	M0
<i>IIA</i>	T3	N0	M0
<i>IIB</i>	T4	N0	M0
<i>IIIA</i>	T1-2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
<i>IIIB</i>	T3-4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
<i>IIIC</i>	alle T	N2 (> 4 betroffene LK)	M0
<i>IVA</i>	alle T	alle N	M1a
<i>IVB</i>	alle T	alle N	M1b

1.3 Lokalisation und Metastasierung

Die meisten Karzinome sind im Rektum (ca. 30-40%) und im Colon sigmoideum (ca. 20%) lokalisiert, wobei in bis zu 8% der Fälle ein Doppelkarzinom vorliegt [6]. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit KRK zeigen sich initial oder im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen [7, 8]. Bei ca. 20 – 25 % der Patienten liegen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KRK Fernmetastasen vor [3, 7, 9]. In diesem Fall spricht man von synchroner Metastasierung. Bei weiteren 25% der Patienten treten Fernmetastasen erst im Krankheitsverlauf auf, was als metachrone Metastasierung bezeichnet wird [7].

Beim KRK sind folgende Metastasierungswege bekannt, wobei sich diese nach Lokalisation des Primärtumors unterscheiden. Am häufigsten erfolgt die Metastasierung für Kolon- und Rektumkarzinome in die Leber (70-80%) [10]. Des Weiteren können Lungenmetastasen auftreten (10-35%), welche wohl aufgrund des venösen Abflusses über die Venae rectales inferiores und die Vena cava

vornehmlich bei inferior gelegenen Rektumkarzinomen vorkommen. Eine peritoneale Aussaat wird in bis zu 25% der Fälle beobachtet [11, 12]. Sie tritt meist bei rechtseitigen Karzinomen auf [10]. Seltener Lokalisationen für Metastasen (<5% der Fälle) sind u.a. Skelett-, Nebennieren- und Hirnmetastasen [10].

Zur Ermittlung von regionären Lymphknotenmetastasen sollten im Rahmen der operativen Entfernung des Tumors mindestens 12 Lymphknoten aus perikolischem bzw. perirektalem Bindegewebe entnommen und untersucht werden [13]. Das Vorliegen von paraaortalen Lymphknotenmetastasen gilt definitionsgemäß (siehe Tabelle 2) als Fernmetastasierung (M1a). Eine peritoneale Metastasierung (M1b) führt zu einer Einteilung in Grad IVB nach UICC mit entsprechend schlechter Prognose [14].

1.4 Therapiestrategien des metastasierten kolorektalen Karzinoms

1.4.1 Allgemeines

Für die Einleitung einer optimalen Therapie beim mKRK sind Staging-Untersuchungen bestehend aus klinischer Untersuchung, Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Tumormarker (CEA) und Bildgebung von Thorax und Abdomen mittels Computertomographie (CT) empfohlen [3, 15]. Über das Ausmaß der Lebermetastasierung sowie die Ausdehnung des Primärtumors - bei Rektumkarzinomen - ins Weichgewebe gibt die MRT am besten Aufschluss [16, 17]. Nebst Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten ist insbesondere die Patientenpräferenz vor der Einleitung einer palliativen Chemotherapie hinsichtlich der Wahl der Therapie von entscheidender Bedeutung.

1.4.2 Chemotherapeutika und Antikörper

Zur Therapie des mKRK stehen verschiedene Chemotherapeutika und monoklonale Antikörper zur Verfügung. Vor allem die Kombination mit Antikörpern hat in den letzten Jahren zur Verbesserung des Überlebens beigetragen [18, 19]. Im Folgenden soll eine Übersicht über die aktuell verwendeten Substanzen und die derzeitige Studienlage gegeben werden.

1.4.2.1 5-Fluorouracil/Folinsäure

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein fluoriertes Uracil-Analogon aus der Gruppe der Zytostatika, welches nach Metabolisierung durch die UMP-Phosphorylase zu 5-FdUMP die Thymidatsynthese und damit die DNA-Synthese hemmt. Zusätzlich kommt es zum fehlerhaften Einbau von 5-FdUMP bzw. 5-FdUTP in die Desoxyribonukleinsäure (engl. *deoxyribonucleic acid*; DNA) und Ribonukleinsäure (engl. *ribonucleic acid*; RNA) und dadurch zur Hemmung der DNA- und Proteinsynthese. Die Hinzunahme von Folinsäure verstärkt hierbei die zytostatische Wirkung von 5-FU, indem es an die Thymidilat-Synthase bindet und dadurch die intrazelluläre Thymidilat-Konzentration erniedrigt.

Durch eine 5-FU-Monotherapie und eine Zugabe von Folinsäure (FA) konnten Remissionsraten von etwa 20% und eine Gesamtüberlebenszeit von ca. 12 Monaten erzielt werden [20, 21]. In Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin und ggf. einem Antikörper stellt 5-FU/FA die Grundlage gängiger Therapieregime dar. Die Applikation erfolgt vornehmlich über Langzeitinfusionen. Reine Bolus-Regime sind heutzutage wegen der erhöhten Toxizität obsolet [22].

1.4.2.2 Capecitabin (Xeloda®)

Capecitabin ist eine oral verfügbare Vorstufe (engl. *prodrug*) von 5-FU, die insbesondere im Tumorgewebe aktiviert wird [23]. Verglichen mit 5-FU-Bolusregimen ließen sich vergleichbare Ansprechraten mit z.T. günstigeren Nebenwirkungsprofil erzielen [23-25]. Im Unterschied zu 5-FU wurde jedoch ein gehäuftes Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms beobachtet [26]. Capecitabin kann ebenfalls als Monotherapie oder kombiniert mit Irinotecan oder Oxaliplatin und Bevacizumab eingesetzt werden [27-29]. Eine Kombination mit Oxaliplatin und einem anti-EGFR-AK sollte nach aktueller Studienlage eher keine Verwendung finden [30].

1.4.2.3 Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor, welcher nach Aktivierung zytotoxisch über die Induktion von DNA-Strangbrüchen wirkt. Als Monotherapie kann es bei Nicht-Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit von 5-FU bzw.

Capecitabin eingesetzt werden, wobei es zu verlängerten Überlebenszeiten im Vergleich zu einer bestmöglichen unterstützenden Therapie (engl. *best supportive care*) führte [31, 32]. In zwei Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Irinotecan mit 5-FU/FA (FOLFIRI) bezüglich Ansprechraten, progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) der Monotherapie mit Irinotecan überlegen ist [33, 34]. Für die Kombination von Irinotecan mit Capecitabin (CAPIRI) zeigte eine Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zu FOLFIRI im Hinblick auf Ansprechraten und Gesamtüberlebenszeit [27].

1.4.2.4 Oxaliplatin

Oxaliplatin gehört zu den Platinderivaten und wirkt über die Hemmung der DNA-Synthese zytostatisch. Die Kombination mit 5-FU/FA (FOLFOX) oder Capecitabin (CAPOX) führte in einer Studie verglichen mit einer Fluoropyrimidin-Monotherapie (5-FU/Capecitabin) zu einer signifikanten Verbesserung des Therapieansprechens (51% vs. 22%) und des progressionsfreien Überlebens (9,0 vs. 6,2 Monate), jedoch nur zu einer geringfügigen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (16,2 vs. 14,7 Monate) [28]. Dies wurde in einer weiteren Phase-III-Studie bestätigt [35]. Die Regime FOLFOX und CAPOX scheinen sich in der Therapie des mKRK nicht zu unterscheiden [36]. Gängigstes Schema in Deutschland bzw. häufigste Verabreichungsform ist das FOLFOX-4-Regime nach *De Gramont* [28]. Eine Kombination aus 5-FU/FA, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) war zwar in einer Phase-III-Studie dem Regime FOLFIRI hinsichtlich Ansprechen, PFS und OS überlegen, sollte aber aufgrund von erhöhter Toxizität nur bei Patienten ohne gravierende Komorbidität in gutem Allgemeinzustand verabreicht werden [15, 37].

1.4.2.5 Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (engl. *vascular endothelial growth factor*; VEGF), der u.a. über die Hemmung der Tumorangiogenese das Tumorstadium und die Metastasierung einschränkt. In einer Phase-II-Studie konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Bevacizumab zu 5-FU/FA-Bolus im Vergleich zur 5-FU/FA-

Monotherapie eine Verbesserung des OS (16,6 vs. 12,9 Monate), des PFS (9,2 vs. 5,2 Monate) und der Ansprechrate (26,0% vs. 15,2%) bewirkte [38]. In Kombination mit Irinotecan, 5-FU und Folinsäure (IFL-Schema) verbesserten sich OS (20,3 vs. 15,6 Monate), PFS (10,6 vs. 6,2 Monate) und die Ansprechrate (44,8% vs. 34,8%) verglichen mit der alleinigen Gabe von IFL [39]. Bevacizumab kombiniert mit Irinotecan und Capecitabin oder FOLFIRI führt zu vergleichbaren Ergebnissen [40]. Bezüglich der Kombination von Bevacizumab mit FOLFOX oder CAPOX konnte zwar eine Verbesserung des PFS (9,4 vs. 8,0 Monate), aber nicht des OS oder der Ansprechrate gezeigt werden [41]. Eine Metaanalyse von Hurwitz et al. zeigte, dass die Zugabe von Bevacizumab zur Verbesserung des OS (18,7 vs. 16,1 Monate), PFS (8,8 vs. 6,4 Monate) und der Ansprechrate (39% vs. 33%) gegenüber der alleinigen Chemotherapie führte [18].

1.4.2.6 Afibercept

Afibercept ist ein humanes, rekombinantes Fusionsprotein, bestehend aus Bindungsstellen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 1 und 2 (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*; VEGFR) und dem Fc-Teil des humanen Immunglobulin G1 (IgG1). Es inhibiert VEGF und somit die Tumorneoangiogenese. Als Erstlinientherapie kombiniert mit FOLFOX konnte in der AFFIRM-Studie keine Verbesserung der Effektivität gezeigt werden [42]. In der Zweitlinientherapie konnte hingegen eine signifikante Steigerung von OS und PFS erzielt werden, selbst wenn die Patienten bereits mit Bevacizumab vorbehandelt wurden [43].

1.4.2.7 Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix®)

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor (engl. *epidermal growth factor receptor*; EGFR). Voraussetzung für die Wirksamkeit ist das Fehlen einer Mutation im KRAS- oder NRAS-Onkogen (jeweils Exon 2 bis 4) [44].

In der CRYSTAL-Studie konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Cetuximab zum FOLFIRI-Regime zu einer Verbesserung des OS (24,9 vs. 21,0 Monate), des PFS (9,9 vs. 8,7 Monate) und der Ansprechrate (59,3% vs. 43,2%) führt [19].

Dies galt jedoch nur für Patienten mit KRAS-Wildtyp. In einer Folgestudie, bei der 89% statt zuvor 45% der Patienten auf den KRAS-Status untersucht wurden, konnten Van Cutsem et al. die Ergebnisse bestätigen [45]. In Folge wurde das Patientenkollektiv auf weitere Mutationen im RAS-Gen untersucht. Hierbei konnte im Endeffekt gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Cetuximab generell auf Patienten mit RAS-Wildtyp beschränkt ist [46, 47].

Cetuximab kombiniert mit FOLFOX-4 verglichen mit FOLFOX-4 allein führte im Rahmen der OPUS-Studie zu einem verlängerten PFS (7,7 vs. 7,2 Monate) und einer verbesserten Ansprechrate (61% vs. 34%) für Patienten mit KRAS-Wildtyp [48]. In der COIN-Studie wurde die Effektivität von Cetuximab kombiniert mit Oxaliplatin und Fluoropyrimidin (5-FU/FA oder Capecitabin) untersucht. Abgesehen von einem Vorteil bzgl. der Ansprechrate, zeigte sich durch die additive Gabe von Cetuximab zur Oxaliplatin-basierten Chemotherapie auch bei Patienten mit KRAS-Wildtyp keinerlei Benefit hinsichtlich des PFS und des OS [30]. Cetuximab sollte demnach nicht mit Capecitabin und Oxaliplatin kombiniert werden.

1.4.2.8 Panitumumab (Vectibix®)

Panitumumab ist ein rein humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper gegen EGFR, welcher verglichen mit Cetuximab weniger infusionale Akutreaktionen verursacht [49].

In der Erstlinientherapie ist Panitumumab kombiniert mit FOLFOX-4 für Patienten mit RAS-Wildtyp zugelassen. Im Rahmen der PRIME-Studie konnte bei Patienten mit KRAS-Wildtyp eine Verbesserung von OS (23,9 vs. 19,7 Monate) und PFS (10,0 vs. 8,6 Monate) im Vergleich zur alleinigen Gabe von FOLFOX-4 gezeigt werden [50]. In Kombination mit Oxaliplatin jedoch könnte Panitumumab bei Vorliegen einer KRAS-Mutation zu einem Überlebensnachteil führen [50]. Auch für weitere RAS-Mutationen konnten die Ergebnisse bestätigt werden [51]. Als Zweitlinientherapie kombiniert mit FOLFIRI konnten in einer Phase-III-Studie PFS und Ansprechrate sowie OS im Trend verbessert werden [52].

1.4.2.9 Trifluridin/Tipiracil

Trifluridin (TF) ist ein nukleosidisches Thymidinanalogon, welches nach Phosphorylierung in die DNS eingebaut wird und damit DNS-Schäden induziert. Durch die Kombination mit Tipiracil (TPI) wird zum einen über die Hemmung der Thymidinphosphorylase die TF-Konzentration aufrechterhalten. Zum anderen besitzt TPI wohl eine antiangiogene Wirkung. Das Kombinationspräparat ist in der EU seit 2016 für vorbehandelte Patienten mit mKRRK zugelassen und wird oral eingenommen.

In der RECOURSE-Studie konnte für die Monotherapie ein verlängertes OS im Vergleich zum Placebo-Arm gezeigt werden [53].

1.4.2.10 Regorafenib (Stivarga®)

Regorafenib ist ein oral verfügbarer Tyrosinkinaseinhibitor, der u.a. die VEGFR 1-3 hemmt und dadurch antiangiogenetisch wirkt.

Im Rahmen der CORRECT-Studie konnten für die Monotherapie verlängerte Überlebenszeiten bei vorbehandelten Patienten mit mKRRK im Vergleich zur bestmöglichen unterstützenden Therapie gezeigt werden [54].

Aktuell ist das Medikament in Deutschland aufgrund einer Marktrücknahme jedoch nicht verfügbar.

1.4.3 Therapieregime

Im Folgenden sind Studien zur Effektivität gängiger Erstlinien-Regime aufgelistet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Studien zur Erstlinientherapie (modifiziert nach *Holch et al.*)

Studie	Phase	Behandlung	n	ORR %	PFS (m)	HR	OS (m)	HR
<i>Falcone et al.</i>	III	FOLFIRI	122	34,0	6,9	0,63	16,7	0,70
		FOLFOXIRI	122	60,0	9,8		22,6	
<i>Tournigand et al.</i>	III	FOLFIRI	109	56,0	8,5		21,5	
		FOLFOX	111	54,0	8,1		20,6	
<i>CRYSTAL</i>	III	FOLFIRI	350	39,7	8,4	0,70	20,0	0,80
		FOLFIRI + Cetuximab	316	57,3	9,9		23,5	
<i>OPUS</i>	II	FOLFOX	97	34,0	7,2	0,57	18,5	0,86
		FOLFOX + Cetuximab	82	57,3	8,3		22,8	
<i>PRIME</i>	III	FOLFOX	253		7,9	0,72	20,2	0,77
		FOLFOX + Panitumumab	259		10,1		25,3	
<i>NO16966</i>	III	FOLFOX/XELOX	701	38,0	8,0	0,83	21,3	0,89
		FOLFOX/XELOX + Bevacizumab	699	38,0	9,4		19,9	
<i>Hurwitz et al.</i>	III	IFL + Placebo	411	34,8	6,2	0,62	15,6	0,66
		IFL + Bevacizumab	402	44,8	10,6		20,3	
<i>FIRE-3</i>	III	FOLFIRI + Cetuximab	171	66,0	10,4	0,97	33,1	
		FOLFIRI + Bevacizumab	171	60,0	10,2		25,6	0,68

(Fortsetzung nächste Seite)

Studie	Phase	Behandlung	n	ORR %	PFS (m)	HR	OS (m)	HR
CALGB-80405	III	Chemotherapie + Cetuximab	270	68,6	11,4	1,10	32,0	0,90
		Chemotherapie + Bevacizumab	256	53,8	11,3		31,2	
TRIBE	III	FOLFIRI + Bevacizumab	256	54,0	9,7	0,77	25,8	0,80
		FOLFOXIRI + Bevacizumab	252	65,0	12,3		29,8	
AVEX	III	Capecitabin	140	10,0	5,1	0,53	16,8	0,79
		Capecitabin + Bevacizumab	140	19,0	9,1		20,7	

Tab. 3 (Fortsetzung): n, Anzahl; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; m, months; HR, hazard ratio; OS, overall survival

1.4.4 Therapeutisches Vorgehen beim mKRK

Generell richtet sich die Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit mKRK zum einen nach den Begleiterkrankungen, dem biologischen Alter sowie dem Wunsch des Patienten, zum anderen nach der Verträglichkeit der Therapie [55].

Nach den Leitlinien der *European Society of Medical Oncology* (ESMO) 2016 können Patienten mit mKRK zunächst nach ihrem Allgemeinzustand, Komorbidität und biologischem Alter in die Behandlungsgruppen „fit“, „reduzierter Allgemeinzustand“ und „unfit“ eingeteilt werden [15].

„Unfitte“ Patienten, bei denen die Komplikationen einer Chemotherapie oder Operation den Nutzen überstiegen, sollten bestmöglich supportiv behandelt werden.

„Fitte“ und operable Patienten mit primär resektablen Metastasen sollten eine Metastasenresektion mit evtl. perioperativer Chemotherapie erhalten. Patienten mit primär nicht-resektablen Metastasen, bei denen durch Zytoreduktion eine Metastasenresektion im Verlauf erfolgen könnte, erhalten je nach molekularem Profil (RAS/BRAF-Status) eine Kombinationschemotherapie meist mit einem Antikörper. Unabhängig von einer möglichen Metastasenresektion gilt es hierbei eine möglichst tiefe Remission (engl. *depth of response*, DpR) zu erreichen [56].

Dabei wird mittels bildgebender Verfahren die Summe der längsten Diameter aller Metastasenherde gemessen und der niedrigste Wert mit dem Ausgangswert verglichen [57].

Die Wahl, ob anti-VEGF- oder anti-EGFR-Antikörper bei Patienten mit (K)RAS-Wildtyp zum Einsatz kommen sollten, war Gegenstand der FIRE III-, der CALGB-80405- und der PEAK-Studie. Während im Rahmen der FIRE III- und der PEAK-Studie eine Überlegenheit der anti-EGFR-AK verglichen mit den anti-VEGF-AK hinsichtlich OS und PFS gezeigt werden konnte, wurden in der CALGB-Studie, bei der die Kombination aus Chemotherapie und Cetuximab oder Bevacizumab verglichen wurde, vergleichbare Gesamtüberlebenszeiten beobachtet [58-60]. In einer Metaanalyse dieser drei Studien zeigten sich verbesserte Ansprechraten und Gesamtüberlebenszeiten bei einer Therapie mit einem anti-EGFR-AK [61]. Aktuell wird daher für Patienten mit RAS-Wildtyp eine Chemotherapie kombiniert mit einem anti-EGFR-AK empfohlen, sofern ein linksseitig lokalisierter Primärtumor vorliegt. Die Bedeutung der Primärlokalisation bei der Wahl des Antikörpers wurde anhand einer Metaanalyse mehrerer Studienkollektive veranschaulicht. Patienten mit linksseitigem Tumor und RAS-Wildtyp profitierten demnach mehr von einer Therapie mit einem anti-EGFR-AK. Bei Patienten mit rechtsseitigem Tumor hingegen sollte eher eine Chemotherapie kombiniert mit Bevacizumab gewählt werden [62].

Bei Patienten mit RAS-Mutation wird in der klinischen Praxis meist eine Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab eingesetzt.

Bei „fitten“ Patienten mit BRAF-Mutation kann angesichts der sehr schlechten Prognose eine hochaktive Triple-Chemotherapie (FOLFOXIRI) kombiniert mit Bevacizumab erfolgen. Die TRIBE-Studie konnte diesbezüglich eine Verlängerung des OS verglichen mit der Kombination aus einem Duplett (FOLFIRI) und Bevacizumab zeigen (29,8 vs. 25,8 Monate) [63].

„Fitte“ Patienten, für die das Ziel der Progressionskontrolle im Vordergrund steht, sollten nach ESMO-Leitlinien eine Kombinationschemotherapie und einen Antikörper bis zum Progress der Erkrankung erhalten.

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, die jedoch möglicherweise noch von einer Chemotherapie profitieren könnten, sollten 5-FU/Capecitabin und Bevacizumab ggf. in reduzierter Dosis erhalten [29].

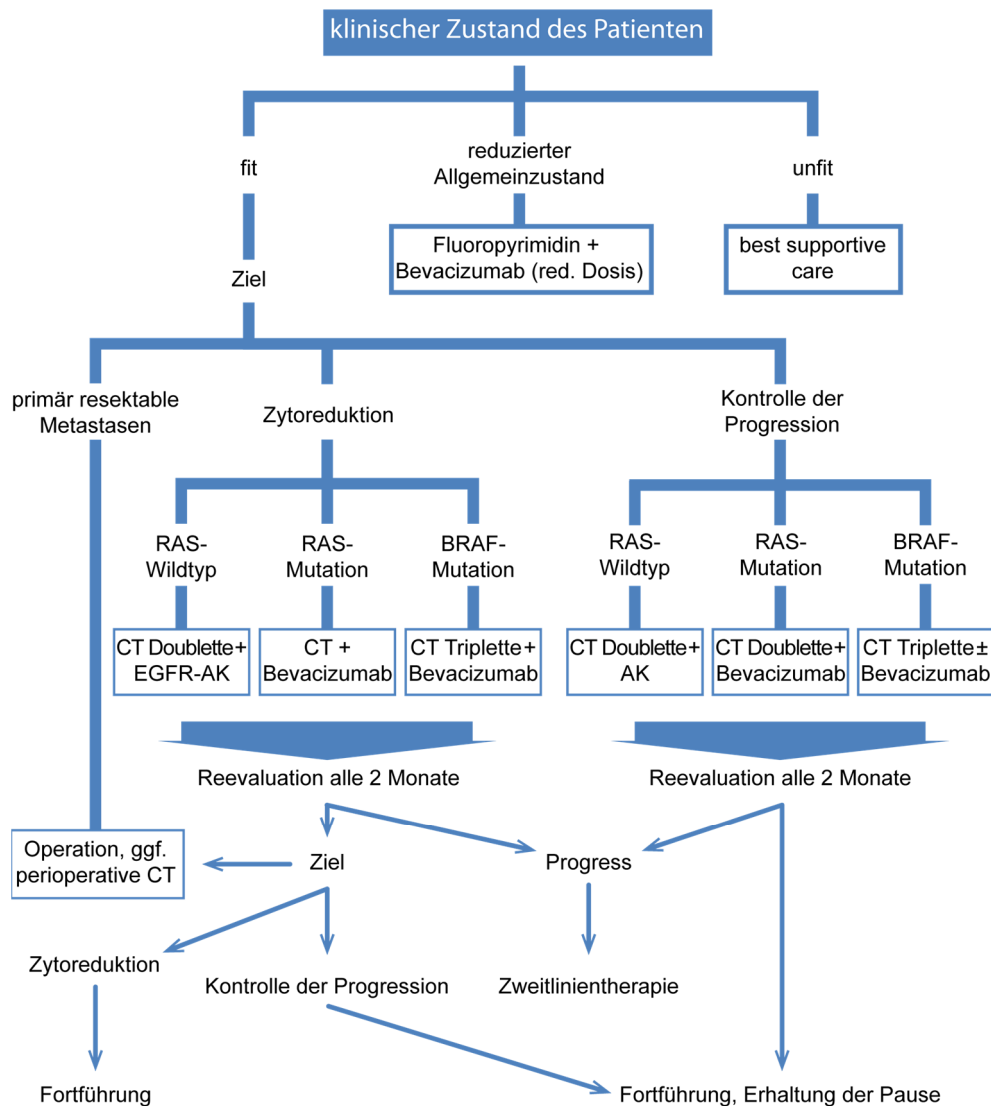
Alle zwei Monate sollte eine Reevaluation erfolgen und die Therapie dementsprechend angepasst werden. Unter Berücksichtigung einer möglichen

Verstärkung der toxisitätsbedingten Nebenwirkungen mit zunehmender Dauer der Therapie, kann eine Deeskalation im Sinne einer Erhaltungstherapie mit Reeskalation bei Progression der Erkrankung sinnvoll sein [64].

Im Falle einer Progression richtet sich die Wahl der Zweitlinientherapie nach den im Zuge der Erstlinientherapie eingesetzten Substanzen. So sollte beispielsweise nach initialer Gabe von FOLFIRI die Umstellung auf FOLFOX und umgekehrt erfolgen [55]. Ebenso verhält es sich mit der Antikörpertherapie, sofern beide AK-Gruppen aufgrund des RAS-Profiles in Frage kommen.

Das therapeutische Vorgehen wird in Abbildung 1 nochmals veranschaulicht.

Abbildung 1: Therapeutisches Vorgehen nach den ESMO-Leitlinien 2016



1.4.5 Metastasenchirurgie

Jeder Patient mit mKRK sollte vor Therapiebeginn interdisziplinär, z.B. im Rahmen einer Tumorkonferenz, vorgestellt werden. Bei isolierten Leber- und/oder Lungenmetastasen sollte evaluiert werden, ob primär eine R0-resektable Erkrankung vorliegt.

In 20 bis 30% der Fälle beschränkt sich die Metastasierung auf die Leber, wobei die Metastasen nur wiederum in 15 bis 20% der Fälle primär resektabel sind [65, 66].

Nach primärer Resektion von kolorektalen Lungenmetastasen wurden in Studien 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 30-50% erreicht [67, 68]. Nach Resektion von Lebermetastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 25 und 40% [3, 69]. Bei Patienten mit nicht primär resektablen Metastasen hat sich gezeigt, dass eine perioperative Chemotherapie kombiniert mit einer Resektion zu einem verbesserten PFS führt [15, 70].

1.4.6 Lokal ablativ Verfahren

Lokal ablativ Verfahren wie die selektive interne Radiotherapie (SIRT) und die Radiofrequenzablation (RFA) stehen dann zur Verfügung, wenn die Metastasen refraktär gegenüber einer Chemotherapie geworden sind, nicht mehr chirurgisch angegangen werden können oder sich nach Metastasenresektion ein Rezidiv eingestellt hat [71].

Die Empfehlung lokal ablativ Verfahren erst in fortgeschrittenen Therapielinien einzusetzen beruht auf Studien wie z.B. der SIRCLOX-Studie. In dieser konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus einer FOLFOX-basierten Erstlinientherapie und einer SIRT bei Patienten mit vornehmlich in die Leber metastasiertem KRK im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie die Progression der Lebermetastasierung zwar verzögerte, jedoch das generelle progressionsfreie Überleben nicht verlängerte [72]. Die SIRT ist daher aktuell nicht als Erstlinientherapie indiziert.

Die Kombination aus Chemotherapie und RFA führte im Rahmen der EORTC-Studie zu einer Verlängerung des PFS und des OS gegenüber der alleinigen Chemotherapie (16,8 vs. 9,9 Monate) bei Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen [73].

Bei Patienten mit nicht resektablen Lungenmetastasen konnten mit alleiniger RFA Überlebensraten von 89% nach einem bzw. von 66% nach zwei Jahren gezeigt werden [74]. Bei diesen Patienten kann eine RFA somit in Erwägung gezogen werden.

1.4.7 Beurteilung des Therapieansprechens

Das Therapieansprechen wird mittels bildgebender Verfahren beurteilt und leitliniengerecht nach den RECIST-Kriterien (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) bewertet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: RECIST 1.1 [75]

„Complete response“ (CR)	Verschwinden aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen; Kurzachsendurchmesser aller pathologischen Lymphknoten <10 mm
„Partial response“(PR)	≥30% Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen (Referenz: Baseline-Summe)
„Stable disease“(SD)	Non-PR, non-PD
„Progressive disease“ (PD)	≥20% Zunahme der längsten Durchmesser der Zielläsionen (Referenz: Zeitpunkt mit niedrigster Summe der Durchmesser) Neue Läsionen Progress der Nicht-Zielläsionen

Bei Patienten mit mKRR, bei denen durch Chemo- und Antikörpertherapie eine Zytoreduktion oder Kontrolle der Progression erreicht werden soll, erfolgt alle 2 bis 3 Monate eine Reevaluation und Beurteilung des Therapieansprechens mittels CT oder MRT unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien [15].

1.5 Prognose

Durch Etablierung von neuen Chemotherapie- und Antikörperregimen sowie lokal ablativen Verfahren, aber auch durch Fortschritte in der chirurgischen Behandlung, konnte die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit mKRK in den letzten 20 Jahren verdoppelt werden; sie liegt aktuell bei bis zu 30 Monaten bzw. bei über 40 Monaten in molekular definierten und/oder resezierten Subgruppen [15, 58].

1.6 Prognostische und prädiktive Faktoren

Es konnten verschiedene prognostische Faktoren, d.h. Parameter, welche ohne weitere Therapie mit dem krankheitsfreien- oder dem Gesamtüberleben korrelieren und prädiktive Faktoren, welche das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definieren, ermittelt werden [76].

Sorbye et al. analysierten aus mehreren Studienkollektiven verschiedene Patientencharakteristika und deren prognostische und prädiktive Eigenschaften [77]. Einige sind im Folgenden aufgeführt.

1.6.1 Allgemeinzustand des Patienten

Zur Bewertung des Allgemeinzustands hat sich bei onkologischen Patienten die Einteilung nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in die Grade ECOG 0 bis ECOG 5 etabliert (vgl. Tabelle 5). Während die Einstufung in ECOG 0 einen Patienten beschreibt, der zur normalen Aktivität fähig ist und keine oder geringe Symptome aufweist, entspricht ECOG 5 dem Tod des Patienten.

Köhne et al. etablierten anhand der ECOG-Klassifikation, der Anzahl der von Metastasen befallenen Organsysteme, der Leukozytenzahl und des Werts der alkalischen Phosphatase im Blut einen Prognose-Score für Patienten mit mKRK, wobei sie eine schlechtere Prognose für Patienten mit einem ECOG-Wert über 1 beschrieben [78]. Dies konnte in weiteren Studien bestätigt werden [79-82].

Tabelle 5: ECOG-Status

0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tot

1.6.2 Metastasierungscharakteristik

Hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens besitzen verschiedene Aspekte eine prognostische Relevanz bei Patienten mit mKRR.

Die Prognose hängt von der Anzahl an Organsystemen ab, die zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung von Metastasen betroffen sind. Patienten mit mehr als einem betroffenen Organsystem haben eine ungünstigere Prognose [78, 80]. Entscheidend ist hierbei aber auch, welches Organsystem betroffen ist und ob die Metastasen einer chirurgischen oder lokal ablativen Therapie zugänglich sind. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit resektablen Lebermetastasen liegen bei bis zu 40% und bei resektablen Lungenmetastasen bei bis zu 50%, wohingegen die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit isolierten Hirnmetastasen zwischen 3 und 6 Monate beträgt [67-69, 83].

Eine retrospektive Analyse der CAIRO-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied der medianen Überlebenszeiten zwischen synchroner und metachroner Erstmetastasierung bei Patienten mit reseziertem Primärtumor (17,6 vs. 18,6 Monate) [84].

1.6.3 Laborparameter

Im Rahmen der Risikogruppeneinteilung nach Köhne et al. (siehe Kapitel 1.5.1.1) konnten prognostische Auswirkungen eines erhöhten Werts der alkalischen

Phosphatase (AP) und einer erhöhten Leukozytenzahl im Serum gezeigt werden [78]. In der OPTIMOX1-Studie hatten Patienten mit einem erhöhten AP-Wert (3 bis 5-fach über der Norm) ein verringertes PFS und OS gegenüber Patienten mit normwertigen AP-Werten [85].

Auch die Serum-Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) wurden auf ihre prognostische Relevanz untersucht.

Der CEA-Wert ist als Verlaufsparemeter nach Operation des Primärtumors bei Patienten mit kolorektalem Karzinom aussagekräftig und kann bei steigenden Werten auf ein Rezidiv hinweisen [86].

Weiterhin besteht ein negativer Zusammenhang zwischen Höhe von CEA und CA 19-9 sowie Gesamtüberleben bei Patienten mit mKRK [87-89].

1.6.4 RAS- und BRAF-Status

Eine Mutation im KRAS (Kirsten RAS) oder NRAS (engl. *neuroblastoma RAS*) Onkogen ist bislang der einzige etablierte, prädiktive Faktor in der Behandlung des mKRK [55]. Die Mutationen betreffen jeweils die Exons 2, 3 und 4 und kommen bei ca. 50% der Patienten mit mKRK vor [44, 50]. Patienten mit einer Mutation in einer der beiden RAS-Gene profitieren nicht von einer Therapie mit einem anti-EGFR-Antikörper [44]. In Kombination mit FOLFOX scheint sich bei Einsatz von anti-EGFR-Medikation gar ein Überlebensnachteil für Patienten mit RAS-Mutation abzuzeichnen.

Zusätzlich zur RAS-Testung wird von den ESMO-Leitlinien die Testung auf eine BRAF-V600E-Mutation (engl. *rapidly accelerated fibrosarcoma*; RAF) vor Einleitung einer Therapie beim mKRK empfohlen [15]. Eine Mutation im BRAF-Gen, die bei knapp 10% aller Patienten mit mKRK vorkommt, geht mit einer sehr schlechten Prognose einher [45, 90]. Hinsichtlich der prädiktiven Relevanz einer BRAF-Mutation konnten bisher keine eindeutigen Ergebnisse aufgezeigt werden [91]. Nach einer retrospektiven Auswertung der TRIBE-Studie scheinen diese Patienten insbesondere von FOLFOXIRI kombiniert mit Bevacizumab zu profitieren [63].

2 FRAGESTELLUNG

Anhand der Gegenüberstellung zweier Kollektive von Patienten mit mKRK sollen in dieser Arbeit die Veränderungen und Fortschritte in der modernen Behandlung dieser Erkrankung dargestellt sowie Überlebenszeiten und deren Einflussfaktoren analysiert werden.

Hierfür wurde eine Datenbank aus Patienten erstellt, welche zwischen 2007 – 2014 in der onkologischen Tagesklinik der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Campus Großhadern der Universität München behandelt wurden, und diese mit einem bereits charakterisierten Kollektiv aus dem Zeitraum 1994 – 2007 (Holtzem [92]) verglichen.

Insbesondere galt es auf folgende Fragestellungen einzugehen:

- Inwiefern hat sich das Gesamtüberleben der Patienten im zeitlichen Verlauf verändert?
- Welche Unterschiede gibt es bezüglich des Einsatzes von Chemotherapeutika und Antikörper im zeitlichen Verlauf?
- Welche Unterschiede gibt es zwischen den beiden Kollektiven bezüglich der primären und sekundären Metastasenresektion und wie wird die Gesamtüberlebenszeit dadurch beeinflusst?
- Gibt es Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven in beeinflussenden Faktoren des Gesamtüberlebens jenseits der durchgeführten Therapien?

3 MATERIAL UND METHODEN

Dem zeitlichen Verlauf entsprechend wurde das Patientenkollektiv, dessen Daten im Zeitraum von 1994 bis 2007 erhoben wurden, als Kollektiv I und das aktuell analysierte Patientenkollektiv (2007 bis 2014) als Kollektiv II bezeichnet.

3.1 Patientenkollektiv I (1994-2007)

In einer vorhergehenden und z.T. publizierten Promotionsarbeit von Frau Dr. Holtzem wurde ein Kollektiv aus 286 Patienten mit mKRR charakterisiert, welche im Zeitraum von 1994 bis 2007 in der Onkologischen Tagesklinik der Medizinischen Klinik und Poliklinik III behandelt wurden [92]. Ebenso wurde bei allen Patienten histologisch ein Adenokarzinom sowie im Verlauf eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Ausschlusskriterien waren unzureichende Dokumentation und das Vorliegen eines Zweitkarzinoms.

Die Charakterisierung des Kollektivs erfolgte anhand von Patienten- und Tumorcharakteristika. Kurz zusammengefasst wurden hierbei die Lokalisation des Primärtumors, die Art der Operation, der Resektionszustand und die histopathologische Klassifikation nach dem TNM-System mit entsprechender Stadieneinteilung nach UICC erfasst.

Des Weiteren wurden Metastasierungsverhalten und Lokalisation der Metastasen sowie palliative Chemotherapielinien mit Ansprechraten und Laborwerten (CEA, CA 19-9, alkalische Phosphatase, Leukozyten) im Verlauf dokumentiert. Bezüglich der Metastasenresektionen wurde zwischen primären und sekundären Metastasenresektionen ohne weitere Differenzierung unterschieden. Einer sekundären Metastasenresektion ging eine initial durchgeführte palliative Chemotherapie voraus.

3.2 Patientenkollektiv II (2007 - 2014)

Patienten mit histologisch gesichertem und metastasiertem kolorektalen Karzinom (Adenokarzinom), die sich zwischen 2007 und 2014 in der Onkologischen Tagesklinik der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums der Universität München Campus Großhadern in Behandlung

befanden, wurden in die vorliegende Analyse aufgenommen. Anhand von Akten der Tagesklinik, der Poliklinik und des Zentralarchivs sowie von im klinischen Arbeitsplatzsystem des Klinikums gespeicherten Befunden wurde der klinische Verlauf ausgehend von der Erstdiagnose möglichst detailliert erfasst und systematisch in einer Datenbank zusammengefasst. Diese ist die Grundlage für die in der vorliegenden Dissertation bearbeiteten Fragestellungen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die bis 5 Jahre vor der Diagnose des mKRC in Behandlung eines Zweitkarzinoms waren sowie Patienten, bei denen die Erstmetastasierung vor dem Jahr 2007 diagnostiziert wurde, da dadurch Patienten mit metachroner Metastasierung und insbesondere langen Überlebenszeiten selektioniert und die Analysen des Gesamtkollektives verfälscht werden.

Patienten, welche nicht ausschließlich im Zentrum Großhadern in Behandlung waren, wurden mit allen vorliegenden Informationen dokumentiert und in die Datenbank mitaufgenommen.

Neben der Grundcharakteristik des Patientenkollektivs, welche Geschlecht, Alter, Datum der Erstdiagnose, Datum der letzten Nachuntersuchung (engl. *last follow-up*) sowie das Todesdatum beinhaltet, wurden Informationen über die Tumorcharakteristik zusammengetragen. Dabei wurden folgende Daten erfasst: die genaue Lokalisation des Primärtumors, die Mutationsanalyse bzgl. der Onkogene KRAS-, NRAS- und BRAF-Gen sowie die Prüfung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI), die Einteilung nach UICC anhand der Tumordinfiltrationstiefe (T), des Lymphknotenstatus (N) und dem Vorliegen einer Fernmetastasierung (M), das Grading (G1-3), der histologische Subtyp des Primärtumors sowie die Anzahl und Lokalisation der von Metastasen befallenen Organsysteme bei Erstdiagnose.

Des Weiteren wurden Daten über die Behandlung des Primärtumors erhoben. Dabei wurden sowohl Art und Zeitpunkt einer chirurgischen Intervention als auch Behandlungen mit einer neoadjuvanten- oder adjuvanten Radiochemotherapie und mit einer adjuvanten Chemotherapie dokumentiert.

Um den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten möglichst nachvollziehbar darzustellen, wurden detaillierte Informationen zum Metastasierungsverhalten sowie zum Auftreten etwaiger neuer Metastasen und ggf. durchgeführter lokaler Therapiemaßnahmen im Verlauf erhoben.

Der Zeitpunkt der Diagnose einer neu aufgetretenen Metastasierung richtete sich nach der Ausstellung einer histologischen Bestätigung nach Biopsieentnahme bzw. nach dem Zeitpunkt des Befundes eines bildgebenden Verfahrens, welcher eine therapeutische Konsequenz nach sich zog. Als synchron wurden dabei in beiden Kollektiven Metastasen definiert, welche vor, gleichzeitig oder maximal drei Monate nach der Diagnosestellung des Primärtumors festgestellt wurden.

Anhand von Chemotherapieprotokollen, Arztbriefen und Daten aus dem klinikinternen Arbeitsplatzsystem wurde jede durchgeführte palliative Chemotherapielinie ebenfalls im zeitlichen Verlauf analysiert. Hierbei waren folgende Faktoren relevant: die jeweils verabreichte Substanz bzw. das Therapieschema, Anfangs- und Endzeitpunkt der Therapie, Allgemeinzustand des Patienten (ECOG-Score) und der Zeitpunkt der Staging-Untersuchung mit bestem Ansprechen einer Therapielinie sowie Zeitpunkt einer progredienten Erkrankung. Hierbei wurde eine Therapielinie als beendet definiert, sobald es zum Progress kam, eine Intervention erfolgte oder die Therapie für länger als 30 Tage unterbrochen wurde.

Die Werte der Laborparameter CA 19-9, CEA, Hämoglobin, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Calcium und Magnesium wurden, falls vorhanden, jeweils zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in die Datenbank aufgenommen.

3.3 Statistik

Als Zielparameter wurde das mediane Gesamtüberleben (engl. *overall survival*; OS) berücksichtigt. Dieses wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod jedweder Ursache oder zum Datum der letzten Untersuchung (engl. *last follow-up*) berechnet, sofern der Tod im Beobachtungszeitraum noch nicht eingetreten war. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum letztgenannten Zeitpunkt noch lebten, wurde als „zensiert“ betrachtet.

Der Einfluss einzelner Parameter auf das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Cox-Regressionsanalyse berechnet. Die Darstellung der

Überlebenszeiten erfolgte durch die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier mit Angabe des Median und einem Konfidenzintervall von 95%. Der Vergleich der Überlebenskurven erfolgte mittels Log-Rank-Test. Die Überlebenszeiten wurden hierbei ab der Diagnose der Erstmetastasierung berechnet.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS 24.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Eine statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten- und tumorspezifische Charakteristika im Vergleich

Beide Patientenkollektive wurden zunächst anhand patienten- und tumorspezifischen Gesichtspunkten analysiert und gegenübergestellt. Das Patientenkollektiv I wurde über den Beobachtungszeitraum von 1994 bis 2007, das Patientenkollektiv II über den Zeitraum von 2007 bis 2014 analysiert. In Tabelle 6 werden die Ergebnisse veranschaulicht.

Tabelle 6: Patienten- und tumorspezifische Charakteristika bei Erstdiagnose

	Kollektiv I (1994-2007) n=286	Kollektiv II (2007-2014) n=315
Geschlecht		
Männer	189 (66%)	197 (63%)
Frauen	97 (34%)	118 (37%)
Alter, Jahre		
Median	59	63
≤ 65	158 (55%)	199 (63%)
> 65	128 (45%)	116 (37%)
ECOG vor 1. Linie		
≤ 1	n.a.	126 (40%)
2	n.a.	7 (2%)
unbekannt	n.a.	182 (58%)
CEA, ng/ml		
Median	15,1	25,2
≤ 5,0	76 (26%)	50 (16%)
> 5,0	148 (52%)	145 (46%)
unbekannt	62 (22%)	120 (38%)
CA 19-9, U/ml		
Median	40,3	42,5
≤ 37,0	100 (35%)	86 (27%)
> 37,0	88 (31%)	97 (31%)
unbekannt	98 (34%)	132 (42%)

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 6: Patienten- und tumorspezifische Charakteristika (Fortsetzung)

Leukozyten, 10*3 /µl		
Median	7,0	7,9
≤ 10,0	186 (65%)	171 (54%)
> 10,0	39 (14%)	46 (15%)
unbekannt	61 (21%)	98 (31%)
Alkalische Phosphatase, U/l		
Median	126	103
≤ 300	189 (66%)	147 (47%)
> 300	31 (11%)	22 (7%)
unbekannt	66 (23%)	146 (46%)
Primärlokalisation		
Kolon	167 (58%)	197 (63%)
Rektum	115 (40%)	108 (34%)
Doppelkarzinom	4 (2%)	2 (1%)
Rechtseitig	n.a.	84 (27%)
Linksseitig	n.a.	221 (70%)
unbekannt	n.a.	8 (2%)
UICC bei ED		
I	11 (4%)	10 (3%)
II	37 (13%)	31 (10%)
III	83 (29%)	59 (19%)
IV	155 (53%)	107 (66%)
unbekannt	n.a.	8 (2%)
Tumorinfiltrationstiefe (T - Stadium)		
T1	4 (1%)	14 (4%)
T2	25 (9%)	16 (5%)
T3	184 (67%)	178 (57%)
T4	64 (23%)	65 (21%)
unbekannt	n.a.	42 (13%)
Regionaler Lymphknotenbefall (N-Stadium)		
N0	74 (26%)	73 (23%)
N1	101 (35%)	89 (28%)
N2	97 (34%)	104 (33%)
Nx	14 (5%)	49 (16%)

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 6: Patienten- und tumorspezifische Charakteristika (Fortsetzung)

RAS-Status *		
RAS-Wildtyp	n.a.	152 (48%)
RAS-Mutation	n.a.	105 (33%)
unbekannt	n.a.	58 (19%)
Tumordifferenzierung		
G1	5 (2%)	7 (2%)
G2	155 (54%)	195 (62%)
G3	124 (43%)	91 (29%)
G4	2 (1%)	0 (0%)
unbekannt	n.a.	22 (7%)
Operation des Primärtumors		
ja	272 (95%)	270 (86%)
nein	14 (5%)	45 (14%)
Residualtumor (Primäroperation)		
R0	214 (75%)	186 (60%)
R1/R2	58 (20%)	36 (11%)
unbekannt	n.a.	48 (15%)
Adjuvante Chemotherapie		
insgesamt	76 (27%)	57 (18%)
FUFA/Capecitabin	53 (19%)	25 (8%)
FOLFOX/CAPOX	6 (2%)	26 (8%)
FOLFIRI	n.a.	2 (1%)
andere	17 (6%)	4 (1%)
Metastasierungsverhalten		
synchron	152 (53%)	207 (66%)
metachron	134 (47%)	108 (34%)
Anzahl befallener Organe bei Erstmetastasierung		
1	217 (76%)	212 (67%)
≥2	69 (24%)	103 (33%)

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 6: Patienten- und tumorspezifische Charakteristika (Fortsetzung)

Metastasenlokalisation bei Erstmetastasierung		
nur Leber	158 (55%)	142 (45%)
nur Lunge	14 (5%)	19 (6%)
Knochen	2 (1%)	14 (4%)
Gehirn	1 (1%)	6 (2%)
nur Peritoneum	7 (2%)	23 (11%)
Leber und Lunge	20 (7%)	47 (15%)
Leber und andere	26 (9%)	31 (10%)
Lunge und andere	9 (3%)	15 (5%)

Tab 6: n.a., nicht angegeben; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CEA, Carcinoembryonales Antigen; CA 19-9, Carbohydrate-Antigen 19-9; FUFA, 5-Fluorouracil/Leucovorin; FOLFOX, FUFA+Oxaliplatin; CAPOX, Capecitabin+Oxaliplatin; FOLFIRI, FUFA+Irinotecan; * Exon 2, 3, 4

In beiden Kollektiven waren die Patienten zu ca. zwei Dritteln männlich und zu einem Drittel weiblich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose war mit 63 Jahren im Kollektiv II etwas höher als im Kollektiv I (59 Jahre). Demnach waren in beiden Kollektiven die Mehrheit der Patienten unter 65 Jahre (55% bzw. 63%).

Zusätzlich wurde nur bei Patienten des Kollektivs II der ECOG-Wert zu Beginn der Chemotherapie dokumentiert. Fast der Hälfte der Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten, wurde ein Wert von 0 oder 1 zugewiesen. Lediglich bei 3 % war die Leistungsfähigkeit deutlicher reduziert (ECOG >2). Allerdings lagen bei gut der Hälfte der Patienten keine Daten hierzu vor.

Bezüglich der Laborwerte bei Erstmetastasierung unterschieden sich beide Kollektive im Wesentlichen nur bei Werten des Tumormarkers CEA. Der mediane CEA-Wert war in beiden Kollektiven höher als der Referenzwert von 5 ng/ml, im Kollektiv II mit 25,2 ng/ml höher als im Kollektiv I (15,1 ng/ml). Die Werte der übrigen Laborparameter CA 19-9, Leukozyten und AP waren in beiden Kollektiven auf einem vergleichbaren Niveau.

Der überwiegende Anteil der Primärtumoren war in beiden Kollektiven im Kolon lokalisiert. Im Kollektiv II konnte zusätzlich zwischen rechtsseitigen Karzinomen, und linksseitigen Karzinomen unterschieden werden. Als Separationspunkt wurde hierfür die splenische Flexur gewählt. Die linksseitigen Karzinome, zu denen

auch die Rektumkarzinome gezählt wurden, traten in beiden Kollektiven mit 70% häufiger auf als die rechtsseitigen Karzinome.

Bezüglich der Einteilung in UICC-Stadien zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in beiden Kollektiven mehrheitlich das Stadium IV (53% bzw. 66%) – entsprechend einer synchronen Metastasierung.

Die Charakterisierung der Primärtumore hinsichtlich Tumordinfiltrationstiefe, regionalem Lymphknotenbefall und Differenzierung ergab in beiden Kollektiven vergleichbare Verteilungen. Zudem wurden im Kollektiv II über 80% der Patienten auf eine RAS-Mutation getestet. Knapp die Hälfte aller Patienten wies hierbei einen RAS-Wildtyp auf.

Im Kollektiv I konnten 75% der Primärtumore R0-reseziert werden, im Kollektiv II dagegen nur 60%. Bei 15% der Patienten des Kollektivs II waren allerdings keine Daten zum Resektionsstatus verfügbar. Die Anzahl der Patienten, bei denen der Primärtumor nicht reseziert wurde, war im Kollektiv II höher als im Kollektiv I (14% vs. 5%). Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 27% des Kollektivs I und lediglich 18% des Kollektivs II.

In beiden Kollektiven zeigte sich mehrheitlich eine synchrone Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, wobei die Rate im Kollektiv II deutlich höher war (66% vs. 53%). Zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung war die Metastasierung in beiden Kollektiven vornehmlich auf ein Organsystem beschränkt (76% bzw. 67%), in jeweils ca. der Hälfte der Fälle auf die Leber (engl. *liver limited disease*; LLD). Gleichzeitige Leber- und Lungenmetastasen traten im Kollektiv II wesentlich häufiger auf als im Kollektiv I (15% vs. 7%). Ebenso konnten im Kollektiv II deutlich mehr Fälle einer isolierten, peritonealen Metastasierung beobachtet werden (11% vs. 2%).

4.2 Vergleich der verabreichten Chemotherapie

4.2.1 Anzahl der palliativen Chemotherapielinien

In beiden Kollektiven erhielten die meisten Patienten eine palliative Chemotherapie (262 von 286; 92% im Kollektiv I; 280 von 315; 89% im Kollektiv II).

Vergleicht man beide Kollektive hinsichtlich der Anzahl von verabreichten palliativen Chemotherapielinien, zeigt sich, dass in beiden Kollektiven über 70%

der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhielten, mit mindestens zwei (71% bzw. 74%) Therapielinien und jeweils fast die Hälfte mit drei Therapielinien (48% bzw. 46%) behandelt wurden. Die Anzahl an Patienten, die noch weitere Therapielinien erhielten, war in beiden Kollektiven vergleichbar geringer (30% vs. 28%; vgl. Abbildung 2).

Abbildung 2: Anzahl der verabreichten Chemotherapielinien im Vergleich

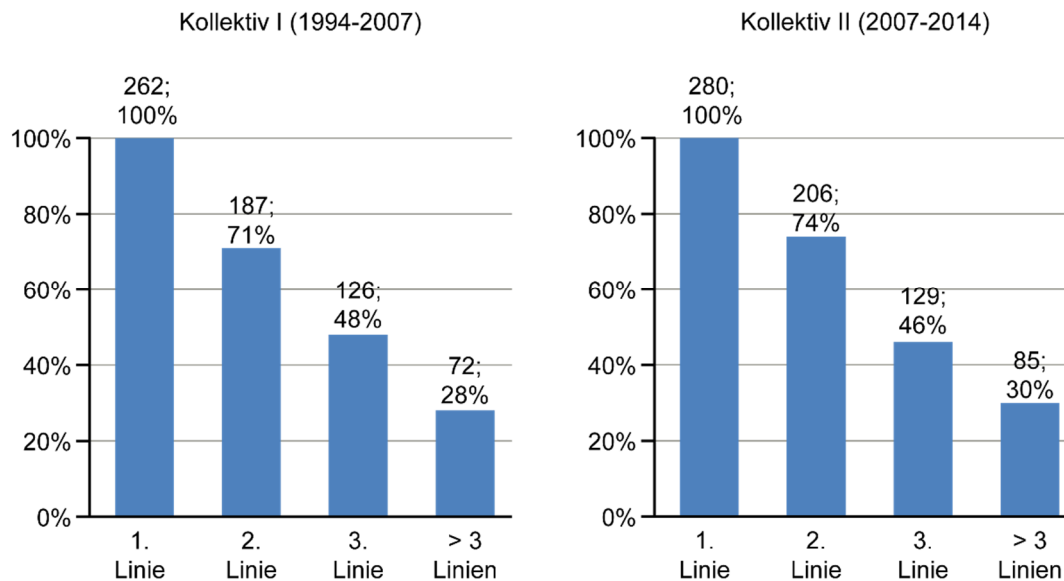


Abb. 2: Anzahl der behandelten Patienten in den jeweiligen Therapielinien absolut und anteilig (% aller Patienten mit Erstlinientherapie) im Vergleich

4.2.2 Verabreichte Substanzen und Therapieschemata

Wie Tabelle 7 zeigt, wurde im Kollektiv I der überwiegende Teil der Patienten in den ersten drei Therapielinien mit einer Chemotherapie ohne monoklonalen Antikörper (moAK) behandelt. Dabei wurde im Rahmen der Erstlinientherapie am häufigsten eine Monotherapie mit FUFA bzw. Capecitabin (28%) oder eine Kombinationstherapie mit FOLFOX/ CAPOX (28%) bzw. FOLFIRI/CAPIRI (23%) durchgeführt. Bei 9% wurde die Kombination aus Irinotecan und Oxaliplatin (mIrOx) eingesetzt.

Der Anteil jener Patienten, welche im Kollektiv I eine Kombination aus Chemo- und Antikörpertherapie erhielten, war von der Erst- zur Drittlinientherapie ansteigend (11% in der Erstlinie; 20% in der Zweitlinie; 28% in der Drittlinie). Dabei wurde in Erst- und Drittlinie der größere Teil (9% vs. 2%; 17% vs. 10%) mit

einem anti-EGFR-AK (in diesem Kollektiv nur Cetuximab) behandelt. In der Zweitlinie überwog die Behandlung mit Bevacizumab (12% vs. 8%).

Im Kollektiv II wurden die meisten Patienten in den ersten drei Therapielinien mit einer Kombination aus Chemotherapie und monoklonaler Antikörpertherapie behandelt (67%; 76%; 81%). Hierbei erhielt jeweils die Mehrzahl der Patienten Bevacizumab, wobei der Anteil der Patienten, die mit einem anti-EGFR-Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) behandelt wurden, von der ersten bis zur dritten Linie ansteigend war (18%; 23%; 27%; vgl. Tabelle 7). Im Rahmen der Erstlinientherapie wurde am häufigsten die Kombination aus FOLFOX bzw. CAPOX mit Bevacizumab eingesetzt (vgl. Tabelle 8). Eine derartige Analyse der verschiedenen Kombinationen verabreichter Chemo- und Antikörpertherapie wurde beim Kollektiv I nicht durchgeführt.

Patienten des Kollektivs II, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, erhielten überwiegend FOLFOX bzw. CAPOX in den ersten drei Therapielinien (22%; 11%; 8%). Die Kombination mIrOx wurde in diesem Kollektiv nicht mehr verabreicht.

Tabelle 7: Vergleich der palliativen Chemo-/Immuntherapie-Substanzen im zeitlichen Verlauf

Palliative	Kollektiv I			Kollektiv II		
	Erstlinie n=262	Zweitlinie n=187	Drittlinie n=126	Erstlinie n=280	Zweitlinie n=206	Drittlinie n=129
CT ohne moAK	231 (88%)	149 (80%)	77 (61%)	90 (32%)	50 (24%)	23 (18%)
FUFA/Capecitabin	74 (28%)	27 (15%)	24 (19%)	18 (6%)	14 (7%)	7 (5%)
FOLFOX/CAPOX	74 (28%)	56 (30%)	23 (18%)	62 (22%)	22 (11%)	10 (8%)
FOLFIRI/CAPIRI	60 (23%)	56 (30%)	23 (18%)	10 (4%)	13 (6%)	6 (5%)
mIrOx	23 (9%)	10 (5%)	7 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CT mit moAK	29 (11%)	38 (20%)	35 (28%)	188 (67%)	156 (76%)	104 (81%)
anti-VEGF-AK	6 (2%)	23 (12%)	13 (10%)	136 (49%)	109 (53%)	70 (54%)
anti-EGFR-AK	23 (9%)	15 (8%)	22 (17%)	52 (18%)	47 (23%)	34 (27%)
Sonstige/k.A.	2 (1%)	0 (0%)	14 (11%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)

Tab. 7: CT, Chemotherapie; moAK, monoklonaler Antikörper; FUFA, 5-Fluorouracil/Leucovorin; FOLFOX, FUFA+Oxaliplatin; CAPOX, Capecitabin+Oxaliplatin; FOLFIRI, FUFA+Irinotecan; CAPIRI, Capecitabin+Irinotecan; mIrOx, Irinotecan+Oxaliplatin; VEGF, vascular endothelial growth factor; AK, Antikörper; EGFR, epidermal growth factor receptor; k.A., keine Angabe

Tabelle 8: Antikörpertherapie im Rahmen der Erstlinie im Kollektiv II

Antikörpertherapie	Kollektiv II
Erstlinie	n=188
FUFA/Capecitabin + Bevacizumab	24 (13%)
FOLFIRI/CAPIRI + Bevacizumab	63 (34%)
FOLFOX/CAPOX + Bevacizumab	45 (24%)
FOLFIRI/CAPIRI + Cetuximab	30 (16%)
FOLFOX/CAPOX + Cetuximab	16 (8%)
FOLFOX/CAPOX + Panitumumab	4 (2%)
andere Kombination	6 (3%)

Tab. 8: FUFA, 5-Fluorouracil/Leucovorin; FOLFIRI, FUFA+Irinotecan; CAPIRI, Capecitabin+Irinotecan; FOLFOX, FUFA+Oxaliplatin; CAPOX, Capecitabin+Oxaliplatin

4.3 Metastasenresektionen

Vergleicht man beide Kollektive hinsichtlich der Metastasenresektionen der Leber und der Lunge, zeigt sich, dass im Kollektiv I bei lediglich knapp einem Viertel der Patienten eine Metastasenresektion im Krankheitsverlauf durchgeführt wurde. Im Kollektiv II wurden dagegen bei über einem Drittel der Patienten konventionell chirurgische Verfahren zur Metastasenentfernung angewandt.

Primäre Resektionen erfolgten zwar etwas häufiger im Kollektiv I (16% vs. 12%), sekundäre Resektionen jedoch erfolgten überwiegend bei Patienten des Kollektivs II (22% vs. 6%; vgl. Abbildung 3).

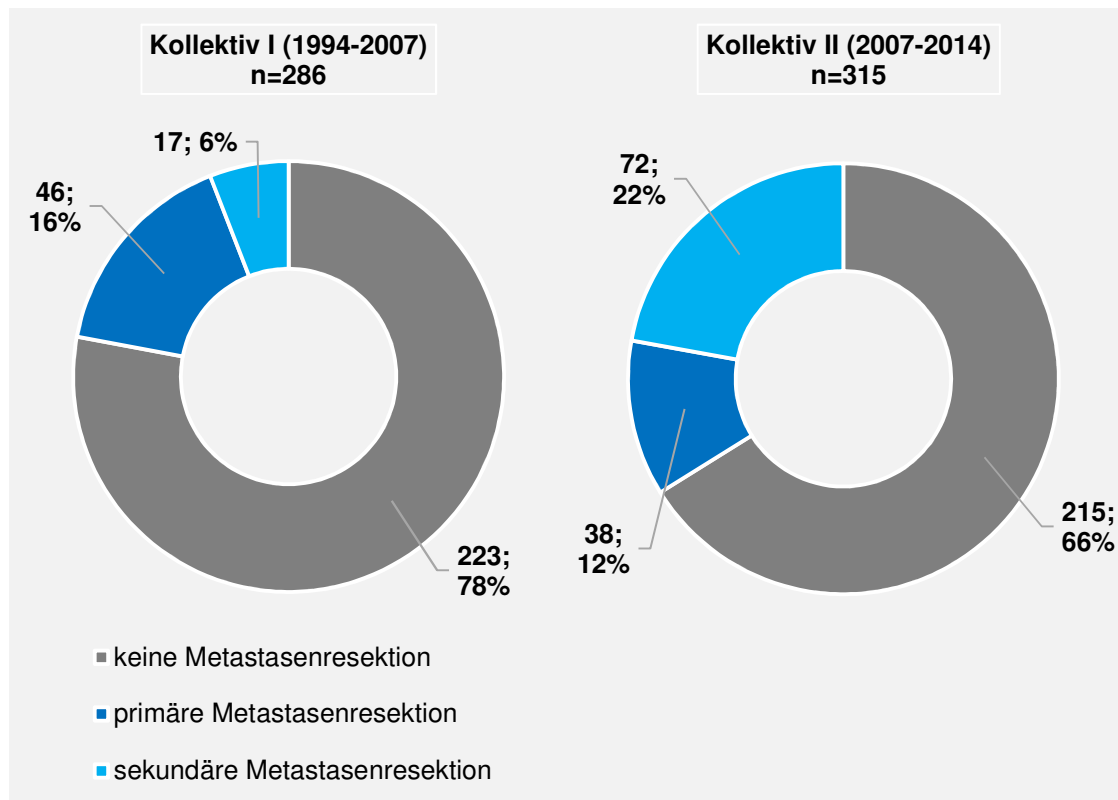
Abbildung 3: Metastasenresektionen gesamt

Abb. 3: Primäre und sekundäre Metastasenresektionen absolut und anteilig (% aller eingeschlossenen Patienten im Kollektiv I und II) im Vergleich.

Tabelle 9 zeigt die durchgeführte Metastasenresektion im Kontext des jeweiligen Metastasierungsmusters.

In beiden Kollektiven wurde bei einem vergleichbaren Anteil eine primäre Leberresektion (atypisch oder segmental) bzw. Hemihepatektomie durchgeführt (13% bzw. 11%). Dagegen wurden Lebermetastasen insgesamt im Kollektiv II deutlich häufiger sekundär reseziert (19% vs. 6%).

Bei 13% (Kollektiv I) bzw. 9% (Kollektiv II) der Patienten mit LLD waren die Metastasen primär resektabel. Bei 6 Patienten des Kollektivs II mit zusätzlich extrahepatischen Metastasen wurden die Lebermetastasen ebenfalls primär reseziert. Der Anteil der vorbehandelten Patienten mit LLD, bei denen sekundär eine Lebermetastasenresektion erfolgte, war mit 14% im Kollektiv II deutlich höher als im Kollektiv I (6%). Darüber hinaus wurde im Kollektiv II bei 5% der Patienten mit Leber- und extrahepatischen Metastasen eine sekundäre Lebermetastasenresektion durchgeführt.

Eine primäre operative Entfernung von Lungenmetastasen wurde bei 3% der Patienten des Kollektivs I bzw. bei 1% der Patienten des Kollektivs II durchgeführt. Im Kollektiv II erfolgte die Resektion am häufigsten (3%) sekundär bei Patienten mit ausschließlich Lungenmetastasen (engl. *lung limited disease*, LuLD).

Tabelle 9: Metastasenresektion

Metastasenresektion	Kollektiv I (1994-2007) n=286	Kollektiv II (2007-2014) n=315
Lebermetastasenresektion		
primär insgesamt	38 (13%)	35 (11%)
primär bei LLD	38 (13%)	29 (9%)
primär bei Leber und EHM	n.a.	6 (2%)
sekundär insgesamt	17 (6%)	61 (19%)
sekundär bei LLD	17 (6%)	45 (14%)
sekundär bei Leber und EHM	n.a.	16 (5%)
Lungenmetastasenresektion		
primär	8 (3%)	3 (1%)
primär bei LuLD	n.a.	2 (<1%)
sekundär	n.a.	11 (3%)
sekundär bei LuLD	n.a.	9 (3%)

Tab. 9: LLD, liver limited disease; EHM, extrahepatische Metastasierung; LuLD, lung limited disease; n.a., nicht angegeben

4.4 Lokal ablative Verfahren

Bei 31 Patienten des Kollektivs II wurden lokal ablative Verfahren zur Entfernung von Leber- oder Lungenmetastasen angewandt (vgl. Tabelle 10). Neben der selektiven internen Radiotherapie (SIRT; 5%) und der Radiofrequenzablation (RFA; 3%) wurde die Therapie mittels stereotaktischer Bestrahlung (Cyberknife; 2%) eingesetzt. Bei 7 Patienten erfolgte zusätzlich eine sekundäre Resektion der Metastasen.

Für das Kollektiv I wurde die Behandlung mittels lokal ablativer Verfahren nicht dokumentiert.

Tabelle 10: Lokal ablative Verfahren

Lokal ablative Verfahren (Leber/Lunge)	Kollektiv I	Kollektiv II
	(1994-2007)	(2007-2014)
	n=286	n=315
insgesamt	n.a.	31 (10%)
RFA	n.a.	9 (3%)
SIRT	n.a.	15 (5%)
Cyberknife	n.a.	7 (2%)
mit sekundärer Resektion	n.a.	7 (2%)

Tab. 10: RFA, Radiofrequenzablation; SIRT, selektive interne Radiotherapie; n.a., nicht angegeben

4.5 Überlebenszeiten

4.5.1 Gesamtüberleben beider Kollektive

Die Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier (vgl. Abbildung 4) zeigt, dass die Patienten des Kollektivs II eine deutlich längere mediane Gesamtüberlebenszeit erreichten als Patienten des Kollektivs I. Der Unterschied wird hierbei nach ca. 24 Monaten deutlich. Die mediane Gesamtüberlebenszeit im Kollektiv II betrug 40,1 Monate, im Kollektiv I hingegen nur 27,3 Monate. Patienten des Kollektivs I hatten über die Zeit ein 1,5-fach höheres Sterberisiko verglichen mit Patienten des Kollektivs II (HR: 1,5; 95% KI: 1,2-1,9; $p < 0,001$).

Abbildung 4: Gesamtüberleben beider Kollektive

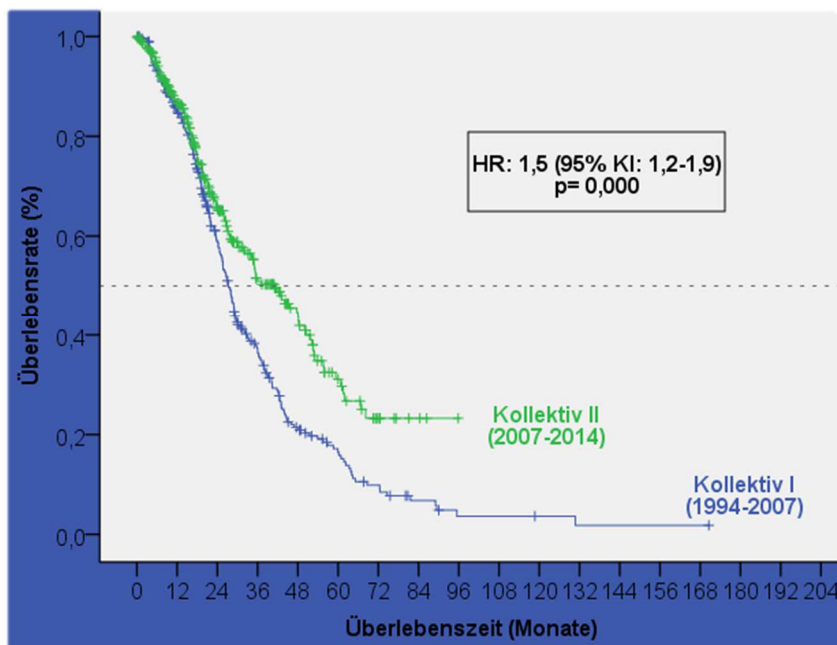


Abb. 4: HR, hazard ratio; KI, Konfidenzintervall

4.5.2 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

4.5.2.1 Einfluss des besten Ansprechens in der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben

Bei 203 Patienten des Kollektivs I bzw. bei 224 Patienten des Kollektivs II konnten Daten zum besten Ansprechen auf die Erstlinientherapie erhoben werden. Insgesamt zeigte sich in beiden Kollektiven eine vergleichbare Verteilung der besten Ansprechraten. Im Kollektiv II wurde häufiger eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen erreicht als im Kollektiv I (vgl. Abbildung 5).

Abbildung 5: Bestes Ansprechen in der Erstlinientherapie

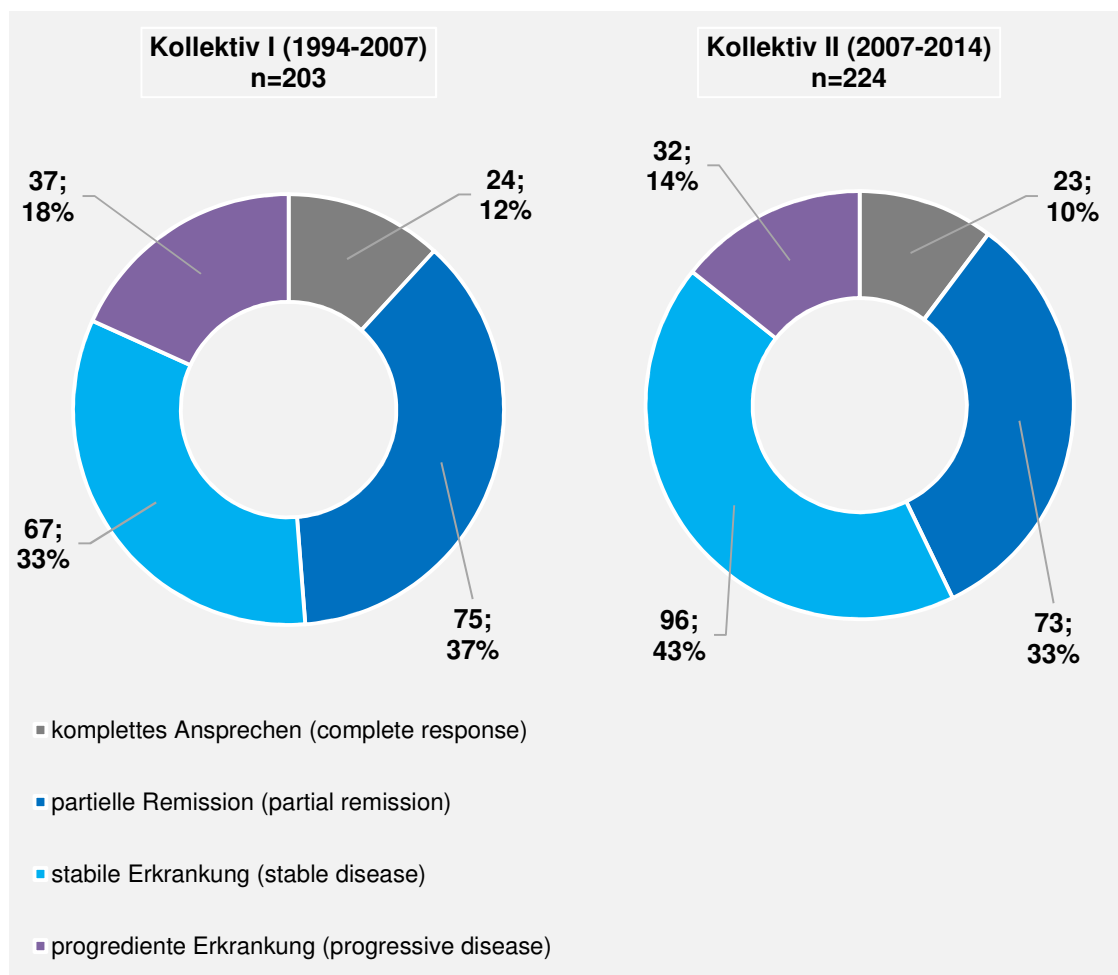


Abb. 5: Bestes Ansprechen in der Erstlinientherapie absolut und anteilig (% aller Patienten, bei denen Daten zum besten Ansprechen vorlagen) im Vergleich

Bezüglich des Gesamtüberlebens hatten Patienten des Kollektivs I, bei denen sich im Rahmen der Erstlinientherapie eine komplette Remission bzw. kein Krankheitsnachweis (engl. *complete remission*; CR bzw. *non evidence of disease*; NED) als bestes Ansprechen zeigte, die längste Gesamtüberlebenszeit (60,2 Monate). Zwischen Patienten mit partieller Remission (PR) und stabiler Erkrankung (engl. *stable disease*; SD) zeigte sich kaum ein Unterschied (27,3 vs. 28,3 Monate). Patienten, bei denen es primär, d.h. ohne vorheriges Ansprechen, zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam, hatten mit 16,8 Monaten die geringste Gesamtüberlebenszeit.

Im Kollektiv II wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit kompletter Remission in der Erstlinientherapie nicht erreicht. Patienten mit PR hatten eine längere Gesamtüberlebenszeit als Patienten mit SD (48,2 vs. 35,1 Monate). Patienten mit progredienter Erkrankung als bestes Ansprechen während der Erstlinientherapie (engl. *progressive disease*; PD) hatten auch hier mit 24,2 Monaten die geringste Gesamtüberlebenszeit.

Vergleicht man diejenigen Patienten, bei denen während der Erstlinientherapie eine Remission oder zumindest eine stabile Erkrankung (CR, PR, SD) beobachtet werden konnte, jeweils mit Patienten mit einer primären Progression (PD), so zeigten sich im Kollektiv I jeweils signifikant ($p < 0,001$) verlängerte Überlebenszeiten zugunsten von Patienten mit CR, PR oder SD.

Auch im Kollektiv II hatten Patienten mit CR oder PR signifikant ($p = 0,001$ bzw. $0,014$) längere Überlebenszeiten gegenüber Patienten mit PD. Lediglich bei Patienten mit SD zeigte sich nur eine im Trend verlängerte mediane Überlebenszeit ($p = 0,069$; vgl. Tabelle 11).

Die beschriebenen Ergebnisse werden durch die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier veranschaulicht (vgl. Abbildung 6).

Tabelle 11: Gesamtüberleben nach bestem Ansprechen in der Erstlinientherapie

	Kollektiv I				Kollektiv II			
	CR/NED	PR	SD	PD	CR/NED	PR	SD	PD
n	24	75	67	37	23	73	96	32
OS (m)	60,2	27,3	28,3	16,8	*	48,2	35,1	24,2
95%-KI	53,0- 67,4	23,6- 30,9	24,6- 32,1	11,0- 22,5		30,8- 65,6	25,3- 44,9	17,9- 30,5
HR	0,12	0,29	0,36	1,00**	0,19	0,46	0,59	1,00**
95%-KI	0,06- 0,23	0,19- 0,46	0,23- 0,56		0,07- 0,52	0,25- 0,86	0,33- 1,04	
p	<0,001	<0,001	<0,001		0,001	0,014	0,069	

Tab. 11: CR/NED, komplettes Ansprechen bzw. non evidence of disease; PR, partielles Ansprechen; SD, stabile Erkrankung; PD, Progression; OS, overall survival; m, Monate; KI, Konfidenzintervall; HR, hazard ratio

* medianes OS nicht erreicht; ** Referenzgruppe

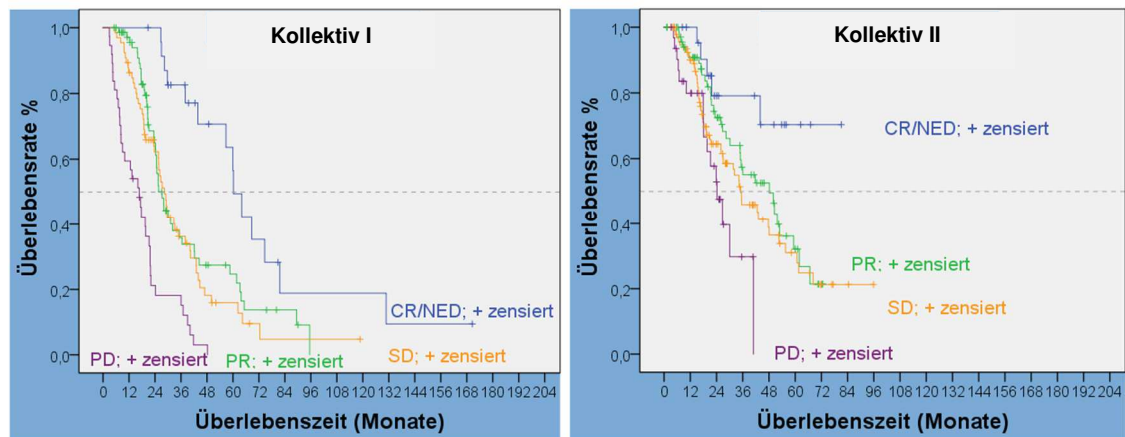
Abbildung 6: Überlebenskurven nach bestem Ansprechen

Abb. 6: Medianes Gesamtüberleben der Kollektive I (links) und II (rechts) in Abhängigkeit vom besten Ansprechen bei der Erstlinientherapie

CR/NED, complete remission/non evidence of disease; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease

4.5.2.2 Einfluss einer Metastasenresektion auf das Gesamtüberleben

In beiden Kollektiven hatten Patienten, bei denen primär eine Resektion von Lebermetastasen (atypische- oder segmentale Resektion sowie Hemihepatektomie) oder Lungenmetastasen (Keilresektion oder anatomische Resektion bzw. Lobektomie) durchgeführt werden konnte, eine deutlich längere Überlebenszeit verglichen mit Patienten, die keine Therapie oder nur Chemotherapie erhielten (44,4 vs. 24,9 Monate im Kollektiv I; 48,1 vs. 23,9 Monate im Kollektiv II; HR: 0,5 bzw. 0,4; vgl. Tabelle 12).

Die Überlebenszeiten von Patienten, bei denen keine Metastasenresektion durchgeführt werden konnte bzw. nur eine systemische Therapie erhielten, waren in beiden Kollektiven vergleichbar (24,9 Monate vs. 23,9 Monate).

Bei Betrachtung der Überlebenskurven beider Kollektive ist ein deutlicher Unterschied bzgl. der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen Patienten erkennbar, bei denen eine primäre Metastasenresektion durchgeführt wurde, und jenen, bei denen keine Metastasenresektion erfolgte (vgl. Abbildung 7).

Angemerkt sei, dass in dieser Analyse Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen sekundär eine Resektion bzw. lokal ablative Verfahren durchgeführt wurden.

Da eine Lebermetastasierung beim KRK die häufigste Metastasenlokalisation ist, wurden Patienten mit Lebermetastasen gesondert beurteilt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten auch nach einer sekundären Lebermetastasenresektion in beiden Kollektiven eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit bzw. ein erniedrigtes Sterberisiko hatten (HR 0,4 bzw. 0,31; vgl. Tabelle 13).

Tabelle 12: Primäre Metastasenresektion

Metastasenresektion	Kollektiv I		Kollektiv II	
Leber/Lunge	keine	primär	keine	primär
n	213	46	175	38
OS (m)	24,9	44,4	23,9	48,1
95%-KI	22,4-27,3	30,5-58,3	19,3-28,6	32,7-63,5
HR	1,00*	0,5	1,00*	0,4
95%-KI		0,34-0,74		0,26-0,73
p	<0,001		<0,001	

Tab. 12: OS, overall survival; m, Monate; KI, Konfidenzintervall; HR, hazard ratio; * Referenzgruppe

Abbildung 7: Überlebenskurven Metastasenresektion

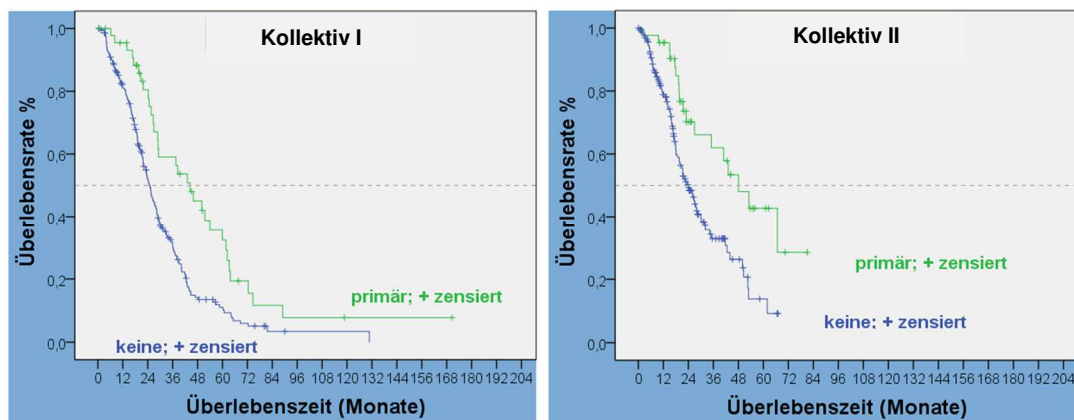


Abb. 7: Medianes Gesamtüberleben der Kollektive I (links) und II (rechts) in Abhängigkeit einer primären Metastasenresektion

Tabelle 13: Überlebenszeit nach Lebermetastasenresektion

Metastasenresektion	Kollektiv I			Kollektiv II		
Leber	keine	primär	sekundär	keine	primär	sekundär
n	145	38	17	126	35	61
OS (m)	23,0	43,1	89,4	26,8	48,1	60,8
95%-KI	22,4-27,3	22,6-63,6	n.b.	19,3-28,6	18,6-78,1	53,9-67,7
HR	1,00*	0,67	0,4	1,00*	0,52	0,31
95%-KI		0,44-1,03	0,18-0,9		0,29-0,95	0,18-0,54
p		0,066	0,027		0,035	<0,001

Tab. 13: OS, overall survival; m, Monate; KI, Konfidenzintervall; HR, hazard ratio; n.b., nicht berechenbar bei zu geringer Fallzahl, *Referenzgruppe

4.5.2.3 Einfluss von Patienten- und Tumorcharakteristika auf das Gesamtüberleben

Das Alter bei Erstdiagnose hatte in beiden Kollektiven keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ($p=0,364$ in Kollektiv I; $p=0,165$ in Kollektiv II). Dennoch zeigte sich bei den jüngeren (unter 65 Jahre bei Erstdiagnose) Patienten des Kollektivs II eine um fast 14 Monate längere, mediane Gesamtüberlebenszeit (44,0 vs. 30,1 Monate) und ein verringertes Sterberisiko (HR 0,79). Auch die Überlebenskurven lassen mit zunehmender Dauer eine bessere Prognose für junge Patienten vermuten (vgl. Tabelle 14, Abb. 8 im Anhang).

In beiden Kollektiven hatten Patienten mit einem CEA-Wert unter 5 ng/ml zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung ein signifikant erniedrigtes Sterberisiko bzw. eine längere Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem CEA, wobei der Effekt im Kollektiv II ausgeprägter war (HR 0,66; $p=0,013$ im Kollektiv I bzw. 0,51; $p=0,014$ im Kollektiv II; vgl. Tabelle 14, Abb. 9 im Anhang). Ebenso hatten Patienten mit normwertigem CA 19-9 unter 37 U/ml zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung ein reduziertes Sterberisiko bzw. eine längere Gesamtüberlebenszeit als Patienten mit erhöhtem CA 19-9 (HR 0,66; $p=0,018$ bzw. 0,44; $p<0,001$; vgl. Tabelle 14, Abb. 10 im Anhang).

Vergleicht man die Überlebenszeiten zwischen Patienten mit Kolonkarzinom und Patienten mit Rektumkarzinom, zeigten sich innerhalb beider Kollektive keine signifikanten Unterschiede (HR 0,99; $p=0,947$ bzw. HR 1,11; $p=0,565$; vgl. Tabelle 14, Abb. 11 im Anhang).

Im Kollektiv II konnte zusätzlich zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Karzinomen unterschieden werden. Hierbei lebten Patienten mit einem linksseitigem Karzinom im Median mehr als doppelt so lang wie Patienten mit rechtsseitigem Karzinom (47,7 vs. 21,8 Monate, $p=0,001$). Patienten mit rechtsseitigem Karzinom hatten ein 1,85-faches Sterberisiko (vgl. Tabelle 14, Abb. 12 im Anhang).

Patienten des Kollektivs I, bei denen erst im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen auftraten (metachron), lebten mit 31,1 Monaten signifikant länger als Patienten, bei denen sich zeitgleich zur Diagnose des Primärtumors (synchron) Fernmetastasen zeigten (25,2 Monate; HR 0,64; $p=0,002$).

Auch im Kollektiv II hatten Patienten mit metachroner Metastasierung ein verringertes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit synchroner Metastasierung (HR 0,74; $p=0,097$; vgl. Tabelle 14, Abb. 13 im Anhang).

In beiden Kollektiven hatten Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung nur ein Organsystem von Metastasen betroffen war, ein signifikant verringertes Sterberisiko bzw. eine längere Gesamtüberlebenszeit als Patienten, bei denen mindestens zwei Organsysteme betroffen waren. Insbesondere im Kollektiv II zeigte sich hierbei ein deutlicher Unterschied (47,7 vs. 27,9 Monate; HR 0,57; $p=0,001$; vgl. Tabelle 14, Abb. 14 im Anhang).

Patienten des Kollektivs II, bei denen die Erstmetastasierung auf die Leber beschränkt war, hatten ein signifikant verringertes Sterberisiko bzw. eine höhere Gesamtüberlebenszeit verglichen mit Patienten, bei denen andere oder mehrere Organsysteme betroffen waren (48,3 vs. 34,4 Monate; HR 0,71, $p=0,045$).

Bei Patienten des Kollektivs I ergaben sich dagegen keine Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens ((HR 0,98; $p=0,898$; vgl. Tabelle 14, Abb. 15 im Anhang).

Tabelle 14: Gesamtüberleben abhängig von Patienten- und Tumorcharakteristika (Überblick)

		Kollektiv I		Kollektiv II	
Alter		≤ 65 J.	> 65 J.	≤ 65 J.	> 65 J.
n		158	128	199	116
OS (m)		26,7	29,0	44,0	30,1
95%-KI		23,9-29,4	24,6-33,3	33,4-54,6	21,7-38,4
HR		1,14	1,00*	0,79	1,00*
95%-KI		0,86-1,50		0,56-1,10	
p		0,364		0,165	
CEA		≤ 5 ng/ml	> 5 ng/ml	≤ 5 ng/ml	> 5 ng/ml
n		76	148	50	145
OS (m)		35	24,9	52,2	27,0
95%-KI		26,8-43,1	21,8-27,9	40,4-64,0	20,1-33,9
HR		0,66	1,00*	0,51	1,00*
95%-KI		0,47-0,92		0,30-0,87	
p		0,013		0,014	
CA 19-9		≤ 37 U/ml	> 37 U/ml	≤ 37 U/ml	> 37 U/ml
n		100	88	86	97
OS (m)		30,7	25,5	52,2	23,8
95%-KI		27,5-33,9	20,1-30,8	31,2-73,2	19,1-28,6
HR		0,66	1,00*	0,44	1,00*
95%-KI		0,46-0,93		0,29-0,67	
p		0,018		<0,001	

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 14: Gesamtüberleben abhängig von Patienten- und Tumorcharakteristika (Fortsetzung)

Kollektiv I			Kollektiv II	
Primarius	Kolon	Rektum	Kolon	Rektum
n	167	115	197	108
OS (m)	27,3	27,9	36,0	41,8
95%-KI	24,5-30,0	23,8-32,1	23,5-48,5	28,7-54,8
HR	0,99	1,00*	1,11	1,00*
95%-KI	0,75-1,31		0,78-1,57	
p	0,947		0,565	

Primarius	rechtsseitig	linksseitig	rechtsseitig	linksseitig
n	n.a.		84	221
OS (m)	n.a.		21,8	47,7
95%-KI	n.a.		14,3-29,3	37,1-58,4
HR	n.a.		1,85	1,00*
95%-KI	n.a.		1,30-2,64	
p	n.a.		0,001	

Metastasierung	metachron	synchron	metachron	synchron
n	134	152	108	207
OS (m)	31,1	25,2	45,6	34,4
95%-KI	24,3-28,1	23,4-27,0	38,1-53,2	23,0-45,7
HR	0,64	1,00*	0,74	1,00*
95%-KI	0,49-0,85		0,52-1,06	
p	0,002		0,097	

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 14: Gesamtüberleben abhängig von Patienten- und Tumorcharakteristika (Fortsetzung)

Betroffene Organsysteme	Kollektiv I		Kollektiv II	
	1	≥ 2	1	≥ 2
n	217	69	212	103
OS (m)	28,3	23,5	47,7	27,9
95%-KI	26,1-30,6	20,7-26,2	41,9-53,6	20,5-35,3
HR	0,71	1,00*	0,57	1,00*
95%-KI	0,52-0,98		0,41-0,80	
p	0,039		0,001	
LLD	LLD	non-LLD	LLD	non-LLD
n	158	128	142	173
OS (m)	29,0	26,2	48,3	34,4
95%-KI	26,2-31,8	23,6-28,8	27,0-41,7	28,6-58,0
HR	0,98	1,00*	0,71	1,00*
95%-KI	0,75-1,29		0,51-0,99	
p	0,898		0,045	

Tab. 14: OS, overall survival; m, Monate; KI, Konfidenzintervall; HR, hazard ratio; LLD, liver limited disease

* Referenzgruppe

5 DISKUSSION

In den letzten Jahrzehnten ließ sich zunehmend eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patienten mit mKRK erreichen. Während Ende der 1980er Jahre unter einer 5-FU-Monotherapie Überlebenszeiten von ca. 12 Monaten beobachtet werden konnten, ließen sich diese in randomisierten Studien mit modernen Polychemotherapien und monoklonalen Antikörpern in molekularen Subgruppen des irresektablen mKRK zuletzt auf über 30 Monate verlängern [20, 59, 93].

Neben Optimierung der systemischen Therapie dürften weiterhin Verbesserungen in der operativen Versorgung metastatischer Absiedelungen zur Verbesserung der Prognose beigetragen haben [15, 94, 95]. Die vorliegende Arbeit analysiert deshalb die jeweils eingesetzten antineoplastischen Therapiemaßnahmen im Kontext der hiermit erreichten Überlebenszeiten sowie weiterer potentieller Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben im zeitlichen Verlauf. Hiermit sollen die wichtigsten Aspekte herausgearbeitet werden, die zur steten Prognoseverbesserung bei Patienten mit mKRK, die am Krebszentrum München über die Jahre hinweg behandelt wurden, beigetragen haben. Hierfür wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Patientenkollektive mit mKRK, welche sich zwischen 1994 und 2007 bzw. zwischen 2007 und 2014 unter Therapie befanden, gegenübergestellt.

5.1 Beurteilung der medianen Gesamtüberlebenszeit beider Kollektive

Die Analyse der medianen Gesamtüberlebenszeit (OS) beider Kollektive zeigte einen deutlichen Anstieg von 27,3 Monaten im Kollektiv I auf 40,1 Monate im Kollektiv II, wobei der Überlebensunterschied erst ab ca. 24 Monaten nach Diagnose der Erstmetastasierung offensichtlich wurde. Nimmt man die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (engl. *progression-free-survival*; PFS) bspw. von Patienten der FIRE-3-Studie (AIO KRK0306; Phase III) als Anhaltspunkt für die Dauer der Erstlinientherapie (ca. 10 Monate), wird deutlich, dass sich der Überlebensvorteil des Kollektivs II somit erst nach Gabe der Erstlinientherapie etablierte. Dazu sei angemerkt, dass in beide Kollektive sowohl Patienten mit primär oder sekundär resezierten als auch Patienten mit nicht-resektablen Metastasen eingeschlossen wurden. Während in prospektiven Studien für

Patienten mit resezierten Lebermetastasen mediane Gesamtüberlebenszeiten über 45 Monate aufgezeigt werden konnten, erreichten nicht vorbehandelte Patienten mit irresektablen Metastasen bspw. im Rahmen der FIRE-3-Studie eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 33,1 Monaten, sofern ein RAS-Wildtyp vorlag und die Patienten mit Cetuximab behandelt wurden [59, 96, 97]. In der kleineren PEAK-Studie (Phase II) wurde sogar eine Gesamtüberlebenszeit von 41,3 Monaten bei Patienten mit nicht resektablen Metastasen beschrieben, die mit dem anti-EGFR-Antikörper Panitumumab behandelt wurden [58].

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich der beiden Studienkollektive eine deutliche Zunahme des medianen Überlebens über die Zeit hinweg. Hierbei ist das mediane Gesamtüberleben des im Rahmen dieser Arbeit charakterisierten Kollektivs II durchaus vergleichbar mit großen Studienkollektiven desselben Zeitraums.

5.2 Beurteilung des Einflusses der Therapie auf das Gesamtüberleben

5.2.1 Analyse der verabreichten palliativen Chemotherapie

Für den Kollektivvergleich bzgl. der verabreichten systemischen Therapie wurden der Einsatz verschiedener Substanzen bzw. Schemata sowie die Ansprechraten während der Erstlinientherapie untersucht. Zudem wurde die Bedeutung des besten Ansprechens während der Erstlinientherapie auf die Gesamtüberlebenszeit zwischen beiden Kollektiven verglichen.

Der Vergleich zwischen den Kollektiven hinsichtlich der verabreichten Therapieschemata im Zuge der palliativen Chemotherapie verdeutlicht die Etablierung der Therapie mit monoklonalen Antikörpern in der modernen Behandlung des mKRK. Während Patienten des Kollektivs I überwiegend ohne Antikörper behandelt wurden, erfolgte im Kollektiv II bei zwei Drittel der Patienten in der Erstlinie bzw. bei ca. 80% in der Zweit- und Drittlinie eine Antikörpertherapie. Interessanterweise wurde bei den mit Antikörpern behandelten Patienten in ca. zwei Drittel der Fälle Bevacizumab über die ersten drei Therapielinien hinweg eingesetzt. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die Daten bspw. der FIRE-3-Studie, wonach Patienten mit

(K)RAS-Wildtyp bevorzugt mit Cetuximab behandelt werden sollten, erst nach dem Beobachtungszeitraum (2007-2014) veröffentlicht wurden [61].

Darüber hinaus wurden beide Kollektive anhand des Ansprechens auf die erste Linie systemischer Therapie verglichen, um einen möglichen Einfluss verbesserter Ansprechraten auf das Gesamtüberleben zu eruieren. Hierbei zeigte sich, dass das Gesamtüberleben in beiden Kollektiven wesentlich vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie abhängt. Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission (CR bzw. PR) hatten in beiden Kollektiven deutlich längere Überlebenszeiten als Patienten, bei denen es nie zu einem Therapieansprechen gekommen war.

Es kann davon ausgegangen werden, dass das Ansprechen auf die Erstlinientherapie die generelle Therapiesensitivität des Tumors widerspiegelt und dadurch entscheidende Relevanz für das Gesamtüberleben besitzt [98, 99]. Während beide Kollektive eine ähnliche Verteilung des besten Ansprechens zeigten, waren die medianen Gesamtüberlebenszeiten in den Untergruppen des Kollektivs II entsprechend der Überlebenszeit des Gesamtkollektivs höher als in denen des Kollektivs I.

Festzuhalten bleibt, dass zwar die Gesamtüberlebenszeiten der einzelnen Untergruppen (CR, PR, SD, PD) im Kollektiv II höher waren, sich jedoch eine ähnliche Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Erstlinientherapie zeigte. Die objektive Ansprechrates (ORR) sowie die Krankheitskontrollrate (DCR) waren vergleichbar, wenngleich sich im Kollektiv II tendenziell eine geringere Rate an Patienten mit PD als bestes Ansprechen während der Erstlinientherapie feststellen ließ. Dies könnte ggf. durch den gehäuften Einsatz von anti-VEGF-AK im Kollektiv II erklärt werden, wodurch möglicherweise vermehrt eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden konnte. Durch vermehrten Einsatz von anti-EGFR-AK wäre in Analogie zu den Daten der FIRE-III-Studie unter Umständen eine höhere ORR, auch im Vergleich zu Kollektiv I, zu erzielen gewesen [59].

Zusammenfassend ließ sich ein gesteigerter Einsatz moderner Antikörpertherapien in Kombination mit konventioneller Chemotherapie im zeitlichen Verlauf nachweisen. Das beste Ansprechen während der Erstlinientherapie hatte unverändert entscheidende Bedeutung für die

Gesamtüberlebenszeit. Weiterhin stellten sich die ORR sowie die DCR in beiden Kollektiven vergleichbar dar.

5.2.2 Bedeutung von Metastasen Chirurgie und lokal ablativer Therapie

Durch die Überlebenszeitanalyse konnte in beiden Kollektiven gezeigt werden, dass Patienten nach primärer Leber- oder Lungenmetastasenresektion eine deutlich längere mediane Gesamtüberlebenszeit erreichten als Patienten, bei denen nie eine Resektion im Krankheitsverlauf möglich war (44,4 vs. 24,9 Monate; 48,1 vs. 23,9 Monate). In der Literatur werden vergleichbare mediane Gesamtüberlebenszeiten von bis zu 43 Monaten nach Leberresektion sowie bis zu 49 Monaten nach Lungenresektion beschrieben [96, 100]. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, dass sich die im Rahmen einer univariaten Analyse berechneten Überlebenszeiten nicht chirurgisch behandelter Patienten zwischen den Kollektiven nicht wesentlich unterschieden. Durch diesen Aspekt kommt die Bedeutung der Metastasen Chirurgie hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit noch weiter zum Ausdruck.

Bei Betrachtung der primären Resektionsraten ergaben sich in beiden Kollektiven vergleichbare Werte (16% bzw. 12%). Um das therapeutische Vorgehen bei Lebermetastasen differenziert beurteilen zu können, wurden Patienten mit LLD und Patienten mit Leber- und extrahepatischen Metastasen getrennt voneinander analysiert. Die primären Resektionsraten bei Patienten mit LLD lagen bei 25% im Kollektiv I bzw. 20% im Kollektiv II; sie sind insofern mit den von *De Greef* [65] und *Meriggi* [66] beschriebenen Resektionsraten vergleichbar. Bei sechs Patienten des Kollektivs II wurde eine Leberresektion bei gleichzeitig diagnostizierten, extrahepatischen (nicht pulmonalen) Metastasen durchgeführt. Ein derartiges Vorgehen stellt eher die Ausnahme dar und kann auf Grundlage der aktuellen Datenlage nicht als Standardvorgehen betrachtet werden [101]. Eine vergleichende Überlebenszeitanalyse dieser Patienten, die im Sinne eines „debulking“ behandelt wurden, konnte aufgrund der limitierten Fallzahl nicht durchgeführt werden.

Hinsichtlich des Einflusses einer sekundären Lebermetastasenresektion auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte sich in beiden Kollektiven, dass Patienten von einer Kombination aus systemischer und chirurgischer Therapie profitierten. Bei diesen Patientenuntergruppen konnten sogar jeweils die längsten medianen

Gesamtüberlebenszeiten beobachtet werden (89,4 Monate in Kollektiv I bzw. 60,1 Monate in Kollektiv II). Sicherlich kann das nochmals gesteigerte Gesamtüberleben im Vergleich zu primär resezierten Patienten zumindest z.T. durch eine Patientenselektion erklärt werden: Es wurden nur Patienten sekundär reseziert, welche auf die erste Systemtherapielinie nicht progredient waren. Entsprechend wurden hierbei Patienten mit eher günstiger bzw. auf Systemtherapie sensibler Erkrankung selektioniert. Der positive Effekt einer Konversionstherapie, bei der primär nicht-resektable Metastasen mittels systemischer Therapie einer sekundären Resektion und damit potentiell kurativen Therapie zugänglich gemacht werden sollen, ist aktueller Gegenstand einiger Studien. In der CELIM-Studie wurde bei Patienten mit primär nicht-resektablen Lebermetastasen ein medianes OS von 53,9 Monaten nach einer Therapie mit FOLFOX oder FOLFIRI plus Cetuximab und einer sekundären R0-Lebermetastasenresektion beschrieben [102]. Auch *Kataoka et al.* konnten eine Verlängerung des OS nach Konversionstherapie im Vergleich zur alleinigen systemischen Therapie bei Patienten mit LLD zeigen [103].

Im Gegensatz zu den primären Resektionsraten zeigten sich bei den sekundären Resektionsraten deutliche Unterschiede zwischen den Kollektiven. Während im Kollektiv I nur ca. jeder zehnte Patient mit LLD für eine sekundäre Leberresektion geeignet war, konnte diese im Kollektiv II bei fast einem Drittel durchgeführt werden. Dieser Trend lässt sich auch in Studien, in denen durch die in den letzten Jahren etablierte Konversionstherapie sekundäre Resektionsraten zwischen 12,5% und 61% erreicht werden, beobachten [104-106]. Die Zunahme der sekundären Resektionsraten im Kollektiv II könnte möglicherweise mit einer gesteigerten Effektivität im Sinne eines tieferen Therapieansprechens (engl. *depth of response*) der eingesetzten Chemoimmuntherapie nebst Verbesserung der operativen Möglichkeiten gewertet werden [56]. So konnten durch neue Operationstechniken wie z.B. der „in-situ-split-Leberresektion“, bei der durch Abtrennung des stärker von Metastasen befallenen Leberlappens von der Gefäßversorgung eine Hypertrophie des gesunden Leberlappens induziert wird, verbesserte Gesamtüberlebenszeiten erreicht werden [107]. Zudem trägt wohl die mittlerweile weit verbreitete, multidisziplinäre Beurteilung der Patienten in sog. Tumorboards dazu bei, dass mehr Patienten im Krankheitsverlauf für eine Metastasenresektion selektiert werden können [108].

Durch die Etablierung der lokal ablativen Therapie (engl. *local ablative treatment*; LAT), wie der Radiofrequenzablation (RFA) oder der selektiven internen Radiotherapie (SIRT), wurden weitere Therapieoptionen für Patienten mit nicht-resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen geschaffen. Im Kollektiv II wurden 31 Patienten nach Diagnose der Erstmetastasierung mittels LAT therapiert. Bei sieben Patienten wurden LAT, chirurgische Resektion und systemische Therapie kombiniert. Eine Überlebenszeitanalyse war allerdings bei sehr geringen Fallzahlen nicht möglich. Ziel dieser Verfahren ist die möglichst vollständige Entfernung aller sichtbaren Metastasen bzw. die Reduktion der Tumormasse (engl. *debulking*) in Kombination mit einer systemischen Therapie [15]. Dabei ist in jeder Therapiephase zu prüfen, ob ein entsprechendes Verfahren sinnvoll erscheint, z.B. um toxisitätsbedingte Nebenwirkungen einer systemischen Therapie in der jeweiligen Behandlungssituation zu vermeiden. Bezüglich des Einsatzes in der Erstlinientherapie konnte bei Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen und ohne EHM gezeigt werden, dass diese von einer Kombination aus RFA und systemischer Therapie profitieren könnten. Im Rahmen der sog. CLOCC-Studie erzielten Patienten durch die Hinzunahme von RFA zur Systemtherapie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens verglichen mit Patienten, die nur eine Standardchemotherapie erhielten [109]. Der primäre Studienendpunkt, nämlich eine Überlebensrate über 38% nach 30 Monaten, wurde allerdings auch durch alleinige Chemoimmuntherapie erreicht. In der SIRFLOX-Studie wurde die SIRT hinsichtlich ihres Einflusses auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit vornehmlich hepatischer Metastasierung in der Erstliniensituation überprüft. Für die Kombination aus SIRT und Chemoimmuntherapie konnte dabei kein Vorteil bzgl. des PFS gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt, jedoch eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Lebermetastasierung verzeichnet werden [72].

Schlussendlich kann anhand des Kollektivvergleichs davon ausgegangen werden, dass die sekundäre Metastasenresektion nach vorangegangener Chemoimmuntherapie einer der entscheidenden Faktoren in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit ist. Bei Patienten mit primär nicht-resektablen Metastasen sollte eine Metastasenresektion im Verlauf der Therapie stets erwogen und auf eine Durchführbarkeit, z.B. im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards, überprüft werden. Mit der RFA steht zudem eine wirksame Möglichkeit bei Patienten mit primär nicht-resektablen Leber- und/oder

Lungenmetastasen zur Verfügung, welche im Kollektiv II in einigen Fällen zur Anwendung kam, deren Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit sich bei sehr geringen Fallzahlen jedoch nicht quantifizieren ließ.

5.2.3 Therapie des Primärtumors

Beim Vergleich der Kollektive hinsichtlich der Therapie des Primärtumors fällt insbesondere auf, dass im Kollektiv II bei etwas weniger Patienten eine Resektion des Primärtumors durchgeführt wurde (86% vs. 95%). Dabei handelte es sich vornehmlich um Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits mit synchroner Metastasierung, also im Stadium IV, vorstellig wurden und deren Anzahl im Kollektiv II höher war (66% vs. 53%). Das Vorgehen bei Patienten mit nicht-resektablen, synchronen Metastasen und asymptomatischem Primärtumor wird kontrovers diskutiert. Eine prospektive Phase-II-Studie konnte beispielweise eine geringe Rate an Komplikationen und keine Verschlechterung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit synchronen Metastasen zeigen, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden [110]. In mehreren retrospektiven Studien konnten die Überlebenszeiten durch die Entfernung des Primärtumors bei gleichzeitig vorliegender Fernmetastasierung nicht verbessert werden [111-113]. In der ARCAD-Studie dagegen profitierten Patienten mit synchroner Metastasierung von einer Resektion des Primärtumors hinsichtlich des Gesamtüberlebens [114].

Die Ergebnisse der SYNCHRONOUS-Studie, die sich ebenfalls mit diesem Thema auseinandersetzt, wurden bisher noch nicht veröffentlicht [115].

5.2.4 Bedeutung der supportiven Therapie

Neben systemischer und chirurgischer Therapieverfahren muss der Einfluss der supportiven Therapie sowohl auf die Überlebenszeit als auch auf die Lebensqualität berücksichtigt werden. Entscheidend für die Beurteilung der Therapieeffektivität ist demnach nicht die reine Verlängerung der Überlebenszeit, sondern vielmehr auch ein für den Patienten erträgliches Ausmaß an Nebenwirkungen und damit eine möglichst geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität. Hierzu lagen im Rahmen dieser Analyse leider keine objektivierbaren Daten vor.

5.3 Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika

Um zu verifizieren, ob es jenseits der durchgeführten Therapiemaßnahmen Einflussfaktoren gab, die zum verlängerten Gesamtüberleben im Kollektiv II beigetragen haben könnten, wurden patienten- und tumorspezifische Charakteristika beider Kollektive gegenübergestellt.

5.3.1 Grundcharakteristika

Während die beiden Kollektive hinsichtlich der Geschlechterverteilung von ca. zwei Dritteln Männer und einem Drittel Frauen sowohl untereinander als auch mit großen Studienkollektiven vergleichbar sind, zeigten sich bezüglich des medianen Alters Unterschiede.

Das im Kollektiv II beobachtete mediane Erkrankungsalter von 63 Jahren war höher als im Kollektiv I (59 Jahre; 58% Kolon), steht jedoch im Einklang mit größeren Studienkollektiven beispielsweise der PRIME- [50] und der NO16966-Studie [41]. Dass das mediane Erkrankungsalter dennoch weit unter den vom Rober-Koch-Institut angegebenen 72 bis 75 Jahren lag, ist am ehesten durch eine Patientenselektion an einem universitären Zentrum erklärbar [116].

Wie eingangs erwähnt (Kap. 1.6.1) ist der Allgemeinzustand des Patienten entscheidend für die Behandlung mit einer systemischen Therapie. Im Kollektiv II präsentierte sich fast die Hälfte der Patienten in kaum oder lediglich moderat reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 0/1), womit diese Patienten prinzipiell für eine intensivere, systemische Therapie in Frage kamen, sofern es Alter und Komorbiditäten zuließen. Allerdings wurden bei Patienten des Kollektivs I sowie bei über 50% des Kollektivs II keine Werte dokumentiert. Außerdem beruht die Bestimmung des Scores meist auf einer subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes. Dadurch ist die Beurteilung sowohl zwischen den Kollektiven als auch innerhalb des Kollektivs II limitiert.

Beim Vergleich der Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung fällt der in beiden Kollektiven über der Norm von 5 ng/ml liegende, mediane CEA-Wert auf. Mit 25,2 ng/ml war dieser im Kollektiv II höher als im Kollektiv I (15,1

ng/ml), was auf eine größere Patientenzahl mit erhöhter Tumoraktivität bzw. Tumorlast im Kollektiv II hinweisen könnte [117].

In Anbetracht des negativen prädiktiven Einflusses einer RAS-Mutation auf eine anti-EGFR-Antikörpertherapie, welcher erstmals 2006 von *Lievre et al.* [118] für KRAS beschrieben wurde, wurden nur Patienten des Kollektivs II hinsichtlich einer Mutation im KRAS- oder NRAS-Gen charakterisiert. Die Tatsache, dass über 80% der Patienten auf eine solche Mutation getestet wurden, verdeutlicht den Stellenwert dieser molekulargenetischen Analyse für die moderne Therapie des mKRK. Nach den ESMO-Leitlinien wird aktuell bei jedem Patienten mit mKRK die Testung auf eine (K)RAS-Mutation empfohlen. Im Kollektiv II zeigte sich bei knapp 60% der getesteten Patienten ein (K)RAS-Wildtyp, wobei berücksichtigt werden muss, dass ein Großteil nur auf eine Mutation im Exon 2 des KRAS-Gen getestet wurde. *Vaughn et al.* untersuchten das Vorkommen von RAS-Mutationen bei über 2000 Patienten und konnten zeigen, dass ca. 27% der Patienten mit KRAS-Wildtyp im Exon 2 eine Mutation in weiteren Exons entweder des KRAS-Gens (Exon 3 und 4), des NRAS-Gens (Exon 2, 3, 4) oder des BRAF-Gens aufwiesen [119]. Die Prävalenz einer RAS-Mutation bei Patienten mit KRK beträgt in der Literatur insgesamt über 50% [120]. Die Ergebnisse der FIRE-III-Studie verdeutlichen die Relevanz einer (K)RAS-Testung, da Patienten mit K(RAS)-Wildtyp anscheinend von einer anti-EGFR-AK-Therapie profitieren [59]. Demnach sollte bei Patienten mit mKRK die Testung auf diese Mutationen erweitert werden.

Beim Vergleich des Metastasierungsmusters fällt auf, dass im Kollektiv II vermehrt synchrone Metastasen verglichen mit dem Kollektiv I auftraten (66% vs. 53%). Dieses gehäufte Auftreten synchroner Metastasen wird in der Literatur auf eine verbesserte Verfügbarkeit radiologischer Diagnostik wie MRT oder PET-CT zurückgeführt [9, 121]. War die Erstmetastasierung in beiden Kollektiven mehrheitlich auf ein Organsystem – überwiegend auf die Leber – beschränkt, so zeigten sich immerhin bei einem Drittel der Patienten des Kollektivs II Metastasen in mindestens zwei Organsystemen. Der Unterschied zum Kollektiv I wird insbesondere durch das gehäufte Vorkommen von gleichzeitig diagnostizierten Leber- und Lungenmetastasen (15% vs. 7%) deutlich, was ebenfalls durch eine verbesserte radiologische Diagnostik mittels CT erklärt werden kann [122].

Andererseits kam es aufgrund der zunehmenden Etablierung von Metastasen Chirurgie bzw. lokal ablativen Verfahren möglicherweise auch hier zu einer verstärkten Patientenselektion an einem Zentrum mit entsprechenden Möglichkeiten.

Darüber hinaus präsentierten sich Patienten des Kollektivs II weitaus häufiger mit einer isolierten, peritonealen Metastasierung verglichen mit Patienten des Kollektivs I (11% vs. 2%). Dies steht jedoch im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Raten an isolierter peritonealer Beteiligung, welche zwischen 2 und 10% liegen [12, 14, 123]. Außerdem wird das Auftreten peritonealer Metastasen häufig unterschätzt, da die diagnostischen Möglichkeiten bildgebender Verfahren hier begrenzt sind [124]. Fortschritte in der Bildgebung sowie erst in den letzten Jahren etablierte therapeutische Möglichkeiten wie die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC), welche vornehmlich an universitären Zentren durchgeführt wird, trugen möglicherweise zu einer erhöhten Rate an peritonealer Metastasierung im Kollektiv II bei.

5.3.2 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben im zeitlichen Verlauf

Die Auswahl der wesentlichen Faktoren bzgl. der Gesamtüberlebenszeit erfolgte unter Berücksichtigung der Übersichtsarbeit von *Sorbye et al.* zur Patientencharakterisierung beim mKRC [77]. Die Überlebenszeitanalyse wurde mit allen erhobenen Grundcharakteristika durchgeführt, wobei auf die wichtigsten Kriterien im Kollektivvergleich im Folgenden eingegangen werden soll.

Die univariate Analyse bzgl. der Auswirkung des Alters auf das Gesamtüberleben ergab zwar in beiden Kollektiven keine signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. Im Kollektiv II allerdings scheint sich ein jüngeres Alter tendenziell positiv auf die Gesamtüberlebenszeit ausgewirkt zu haben. Dennoch sollte nach aktueller Studienlage ein hohes Alter *per se* kein Ausschlusskriterium bei der Auswahl der therapeutischen Optionen bzw. der Therapieintensität sein. Vielmehr gilt es unter Berücksichtigung von Patientenwunsch, Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine individuelle Therapieentscheidung zu treffen [125].

Adam et al. konnten bspw. bei über 70-jährigen Patienten nach Lebermetastasenresektion ähnlich hohe Überlebensraten und niedrige operationsbedingte Mortalitätsraten wie bei jüngeren Patienten aufzeigen [126].

Ebenso waren in mehreren Studien Effektivität und Verträglichkeit verschiedener Chemo- und Antikörpertherapieschemata für ältere wie für jüngere Patienten vergleichbar [29, 127, 128]. Im Rahmen der AVEX-Studie erwies sich die Kombination aus Capecitabin und Bevacizumab als effiziente und gut tolerierbare Therapie für über 70-jährige Patienten mit mKRK [29].

Bzgl. des Einflusses der Tumormarker auf die Gesamtüberlebenszeit ergaben sich in beiden Kollektiven signifikant längere Überlebenszeiten für Patienten mit normwertigen CEA und CA 19-9 zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung. Die Grenzwerte von 5 ng/ml für CEA bzw. 37 U/ml für CA 19-9 entsprechen den klinikinternen Laborreferenzwerten und sind mit den in der Literatur angegebenen Werten vergleichbar.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit mKRK erhöhte Werte der beiden Tumormarker mit einem fortgeschrittenem Stadium einhergingen und damit negative Auswirkungen auf die Prognose hatten [87-89, 129-131]. Die Ergebnisse legen somit nahe, CEA und CA 19-9 als klinische Verlaufsp Parameter bei Patienten mit mKRK zu bestimmen und ggf. weitere diagnostische Maßnahmen zur Detektion neu aufgetretener Metastasen durchzuführen.

Hinsichtlich des Einflusses der Lokalisation des Primärtumors auf die Gesamtüberlebenszeit konnte in beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen festgestellt werden. Innerhalb des Kollektivs II ergab sich durch die Unterscheidung zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Karzinomen hingegen eine signifikant besseres Gesamtüberleben bei linksseitigen Karzinomen (47,7 vs. 21,8 Monate). Man geht davon aus, dass die schlechtere Prognose rechtseitiger Karzinome durch tumorbiologische Unterschiede bedingt ist. In mehreren Studien profitierten Patienten mit RAS-Wildtyp und rechtsseitigem Karzinom weitaus weniger von einer anti-EGFR-gerichteten Erstlinientherapie, was das Gesamtüberleben betrifft [62, 132-134].

In beiden Kollektiven schien eine synchrone Metastasierung mit einer schlechteren Gesamtüberlebenszeit verglichen mit metachron aufgetretenen Metastasen einherzugehen, wobei der Unterschied nur innerhalb des Kollektivs I signifikant war. Während *Etienne-Gremaldi et al.* synchrone Metastasen als ungünstigen prognostischen Faktor beschrieben, konnten mehrere Autoren keine

signifikanten Unterschiede zwischen synchronen und metachronen Metastasen aufzeigen [135-138]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sowohl in diesen beiden Kollektiven als auch in einigen der Studienkollektive nicht bei allen Patienten mit synchronen Metastasen der Primärtumor reseziert wurde, was - wie bereits erwähnt - ebenfalls Auswirkung auf die Prognose zu haben scheint [114].

Darüber hinaus erreichten in beiden Kollektiven Patienten mit nur einem von Metastasen betroffenem Organsystem zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit mehreren betroffenen Organsystemen. Dies steht im Einklang mit der klinischen Prognoseabschätzung nach *Köhne et al.*, bei der die Anzahl betroffener Organsysteme einen übergeordneten Stellenwert hatte mit entsprechend schlechter Prognose für Patienten mit mehreren betroffenen Organsystemen [78].

Nichtsdestotrotz lebten im Kollektiv II Patienten mit mehreren betroffenen Organsystemen im Median noch 27,9 Monate und damit länger als Patienten des Kollektivs I (23,5 Monate).

Durch eine weitere Unterteilung in Patientengruppen mit LLD konnte gezeigt werden, dass lediglich im Kollektiv II Patienten mit einer LLD eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit hatten als Patienten mit extrahepatischer Metastasierung. Angemerkt sei, dass bei einigen Patienten primäre und sekundäre Leberresektionen durchgeführt wurden, während manche Patienten nur eine systemische Therapie erhielten. Die bessere Prognose von Patienten mit LLD könnte sich dadurch erklären lassen, dass diese eine bessere Chance auf eine Metastasenresektion und damit auf eine sogar potentiell kurative Behandlung haben. Sind die Lebermetastasen primär resektabel, verbessert sich die Prognose erheblich im Vergleich zu Patienten, bei denen überhaupt keine Metastasenresektion möglich ist. Dies verdeutlichen die ca. doppelt so langen Überlebenszeiten bei Patienten nach primärer Resektion im Vergleich zu Patienten ohne Metastasenresektion in beiden Kollektiven. Aber auch bei Patienten mit LLD und primär nicht-resektablen Lebermetastasen ergaben sich Hinweise auf eine prognostische Relevanz der LLD. Durch den Einsatz verschiedener Chemo- und Antikörpertherapien im Sinne einer Konversionstherapie konnten in einigen Studien sekundäre Resektionsraten bis

zu 60% erzielt und damit die Überlebenszeiten auf über 40 Monate verlängert werden [139, 140].

Bei vergleichbaren Überlebenszeiten nach primärer Lebermetastasenresektion in beiden Kollektiven ist die auf das Kollektiv II beschränkte, prognostische Relevanz der LLD somit am ehesten durch die verbesserten sekundären Resektionsraten erklärbar. Dies unterstreicht die Bedeutung der sekundären Metastasen Chirurgie für die verlängerte mediane Gesamtüberlebenszeit des Kollektivs II. Bemerkenswerterweise konnte durch eine retrospektive Analyse der FIRE-3/AIO KRK0306-Studie eine LLD auch bei nicht-resektablen Metastasen als ein von einer etwaigen Metastasenresektion unabhängiger, prognostischer Faktor abgeleitet werden [141].

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das kolorektale Karzinom ist weltweit die dritthäufigste Tumorerkrankung des Menschen. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelten im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen, vornehmlich in der Leber und in der Lunge. Obgleich die Prognose im metastasierten Stadium grundsätzlich limitiert ist, besteht bei einigen Patienten mit isolierten, resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen mittels Resektion die Möglichkeit einer kurativen Behandlung.

Anhand des Vergleichs zweier Patientenkollektive mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche im Zeitraum 1994-2007 bzw. 2007-2014 am Klinikum der Universität München behandelt wurden, sollten in der vorliegenden Arbeit die Überlebenszeiten im Verlauf analysiert und der Einfluss der Therapiemodalitäten auf die Gesamtüberlebenszeit untersucht werden.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die mediane Gesamtüberlebenszeit des Kollektivs II (2007-2014) mit 40,1 Monaten deutlich länger ausfiel als die des Kollektivs I (1994-2007) mit 27,3 Monaten. Als ursächlicher Faktor konnte insbesondere der gehäufte Einsatz einer chirurgischen Therapie in Kombination mit einer modernen Polychemo-/Immuntherapie und die damit verbundene Steigerung der sekundären Resektionsraten ausfindig gemacht werden.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit wird verdeutlicht, wie wichtig die interdisziplinäre Therapieplanung und damit ggf. die Option einer Konversionstherapie für Patienten mit mKRK ist.

Nichtsdestotrotz versterben nach wie vor die meisten Patienten innerhalb weniger Jahre nach Erstdiagnose eines mKRK. Therapiebedingte Nebenwirkungen sowie komplikationsreiche, operative Eingriffe stellen oft eine enorme körperliche und psychische Belastung für die Patienten dar und beeinflussen die Lebensqualität. Zur adäquaten Beurteilung der Therapiemaßnahmen sollte daher zukünftig neben den etablierten Effektivitätsparametern (z.B. Gesamtüberleben) die detaillierte Dokumentation von Nebenwirkungen sowie das Allgemeinbefinden der Patienten berücksichtigt werden. Hierfür könnten beispielsweise standardisierte Patienten-Fragebögen sowie eine interdisziplinäre Betreuung durch Psychoonkologen einen wichtigen Beitrag leisten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International Journal of Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-E386.
2. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2013/2014*, Robert Koch-Institut and G.d.e.K.i.D.e. V., Editors. 2017: Berlin.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, D.K.e.V.u.D.K.e.V. and 1, *S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom*, in *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2014, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Bonn. p. 36-40.
4. Edwards, B.K., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates*. Cancer, 2010. **116**(3): p. 544-73.
5. *Colorectal Cancer: Early detection, diagnosis and staging*. 2017, American Cancer Society.
6. Weitz, J., et al., *Kolon-und Rektumkarzinom*, in *Die Onkologie*. 2004, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 876-81.
7. van der Geest, L.G.M., et al., *Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases*. Clinical & Experimental Metastasis, 2015. **32**(5): p. 457-465.
8. van der Pool, A.E.M., et al., *Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series*. Colorectal Disease, 2012. **14**(1): p. 56-61.
9. Adam, R., et al., *Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus*. Cancer Treatment Reviews, 2015. **41**(9): p. 729-741.
10. Holch, J.W., et al., *Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer*. Visc Med, 2017. **33**(1): p. 70-75.
11. März, L. and P. Piso, *Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer*. Gastroenterology Report, 2015. **3**(4): p. 298-302.
12. Lemmens, V.E., et al., *Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study*. International Journal of Cancer, 2011. **128**(11): p. 2717-2725.

13. Ong, M.L.H. and J.B. Schofield, *Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer*. World Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016. **8**(3): p. 179-192.
14. Franko, J., et al., *Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database*. Lancet Oncol, 2016. **17**(12): p. 1709-1719.
15. Van Cutsem, E., et al., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*. Annals of Oncology, 2016. **27**(8): p. 1386-1422.
16. Floriani, I., et al., *Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Magn Reson Imaging, 2010. **31**(1): p. 19-31.
17. Kim, Y.W., et al., *Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study*. World J Surg, 2009. **33**(9): p. 1952-60.
18. Hurwitz, H.I., et al., *Efficacy and Safety of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis From Seven Randomized Controlled Trials*. The Oncologist, 2013. **18**(9): p. 1004-1012.
19. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1408-17.
20. Poon, M.A., et al., *Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 1989. **7**(10): p. 1407-1418.
21. Thirion, P., et al., *Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3766-75.
22. Levy, E., et al., *Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors*. J Clin Oncol, 1998. **16**(11): p. 3537-41.
23. Van Cutsem, E., et al., *Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials*. British Journal of Cancer, 2004. **90**(6): p. 1190-1197.

24. Hoff, P.M., et al., *Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(8): p. 2282-2292.
25. Aguado, C., et al., *Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer?* World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(20): p. 6092-6101.
26. Cutsem, E.V., et al., *Capecitabine, an Oral Fluoropyrimidine Carbamate With Substantial Activity in Advanced Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Study*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(6): p. 1337-1345.
27. Ding, H.H., et al., *Meta-analysis comparing the safety and efficacy of metastatic colorectal cancer treatment regimens, capecitabine plus irinotecan (CAPIRI) and 5-fluorouracil/leucovorin plus irinotecan (FOLFIRI)*. Tumour Biol, 2015. **36**(5): p. 3361-9.
28. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 2938-47.
29. Cunningham, D., et al., *Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(11): p. 1077-1085.
30. Maughan, T.S., et al., *Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial*. Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2103-14.
31. Cunningham, D. and B. Glimelius, *A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy*. V301 Study Group. Semin Oncol, 1999. **26**(1 Suppl 5): p. 6-12.
32. Van Cutsem, E. and M. Peeters, *[Irinotecan monotherapy in the treatment of colorectal cancers: results of phase II trials]*. Bull Cancer, 1998. **Spec No**: p. 33-7.
33. Kohne, C.H., et al., *Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4856-65.

34. Douillard, J.Y., et al., *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. Lancet, 2000. **355**(9209): p. 1041-7.
35. Giacchetti, S., et al., *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(1): p. 136-47.
36. Cassidy, J., et al., *Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(12): p. 2006-2012.
37. Falcone, A., et al., *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1670-6.
38. Kabbinavar, F.F., et al., *Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3697-705.
39. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2335-42.
40. Ducreux, M., et al., *Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study)*. Eur J Cancer, 2013. **49**(6): p. 1236-45.
41. Cassidy, J., et al., *XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results*. Br J Cancer, 2011. **105**(1): p. 58-64.
42. Folprecht, G., et al., *Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study*. Ann Oncol, 2016. **27**(7): p. 1273-9.
43. Van Cutsem, E., et al., *Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen*. J Clin Oncol, 2012. **30**(28): p. 3499-506.
44. Stintzing, S., et al., *Mutations within the EGFR signaling pathway: Influence on efficacy in FIRE-3—A randomized phase III study of FOLFIRI*

- plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients.* Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(3_suppl): p. 445-445.
45. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status.* J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 2011-9.
 46. Ciardiello, F., et al., *Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab.* Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(15_suppl): p. 3506-3506.
 47. Van Cutsem, E., et al., *Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2015. **33**(7): p. 692-700.
 48. Bokemeyer, C., et al., *Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 663-71.
 49. Fakih, M. and M. Vincent, *Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer.* Current Oncology, 2010. **17**(Suppl 1): p. S18-S30.
 50. Douillard, J.Y., et al., *Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer.* Annals of Oncology, 2014. **25**(7): p. 1346-1355.
 51. Douillard, J.-Y., et al., *Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer.* New England Journal of Medicine, 2013. **369**(11): p. 1023-1034.
 52. Peeters, M., et al., *Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(31): p. 4706-4713.
 53. Mayer, R.J., et al., *Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(20): p. 1909-1919.
 54. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet, 2013. **381**(9863): p. 303-12.

55. Holch, J., S. Stintzing, and V. Heinemann, *Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Standard of Care and Future Perspectives*. Visceral Medicine, 2016. **32**(3): p. 178-183.
56. Heinemann, V., et al., *Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)*. European Journal of Cancer, 2015. **51**(14): p. 1927-1936.
57. Mansmann, U.R., et al., *Deepness of response: A quantitative analysis of its impact on post-progression survival time after first-line treatment in patients with mCRC*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(4_suppl): p. 427-427.
58. Rivera, F., et al., *Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma*. Int J Colorectal Dis, 2017. **32**(8): p. 1179-1190.
59. Heinemann, V., et al., *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2014. **15**(10): p. 1065-1075.
60. Venook, A.P., et al., *CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC)*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(18_suppl): p. LBA3-LBA3.
61. Heinemann, V., et al., *A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer*. European Journal of Cancer, 2016. **67**: p. 11-20.
62. Holch, J.W., et al., *The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials*. European Journal of Cancer. **70**: p. 87-98.
63. Cremolini, C., et al., *FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1306-15.
64. Simkens, L.H., et al., *Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group*. Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1843-52.

65. De Greef, K., et al., *Multidisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(32): p. 7215-25.
66. Meriggi, F., P. Bertocchi, and A. Zaniboni, *Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases*. World J Gastrointest Surg, 2013. **5**(5): p. 138-45.
67. Lee, W.S., et al., *Treatment outcomes of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008. **23**(8pt2): p. e367-e372.
68. Pfannschmidt, J., et al., *Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(3): p. 732-9.
69. Kato, T., et al., *Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions*. Dis Colon Rectum, 2003. **46**(10 Suppl): p. S22-31.
70. Nordlinger, B., et al., *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9617): p. 1007-16.
71. Heinemann, V., et al., *Kolonkarzinom*, in *Manual Gastrointestinale Tumoren*, T. München, Editor. 2013, W. Zuckschwerdt Verlag: München. p. 178-208.
72. Hazel, G.A.v., et al., *SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(15): p. 1723-1731.
73. Ruers, T., et al., *Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004)*. Annals of Oncology, 2012. **23**(10): p. 2619-2626.
74. Lencioni, R., et al., *Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study)*. Lancet Oncol, 2008. **9**(7): p. 621-8.
75. D'Anastasi, M., et al., *Kriterien für die radiologische Beurteilung des Therapieansprechens*. Der Radiologe, 2013. **53**(4): p. 322-328.

76. *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome*. 2009 26.07.2018; 10.03.2018:[Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/februar2009/g_mamma_09_1_0_d_18_prognostic_predictive_factors.pdf].
77. Sorbye, H., et al., *Patient characteristics and stratification in medical treatment studies for metastatic colorectal cancer: A proposal for standardization of patient characteristic reporting and stratification*. Annals of Oncology, 2007. **18**(10): p. 1666-1672.
78. Kohne, C.H., et al., *Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients*. Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 308-17.
79. Sanoff, H.K., et al., *Five-Year Data and Prognostic Factor Analysis of Oxaliplatin and Irinotecan Combinations for Advanced Colorectal Cancer: N9741*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(35): p. 5721-5727.
80. Díaz, R., et al., *Analysis of Prognostic Factors and Applicability of Köhne's Prognostic Groups in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with First-Line Irinotecan or Oxaliplatin-Based Chemotherapy*. Clinical Colorectal Cancer, 2005. **5**(3): p. 197-202.
81. Yuste, A.L., et al., *Analysis of Clinical Prognostic Factors for Survival and Time to Progression in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with 5-Fluorouracil—Based Chemotherapy*. Clinical Colorectal Cancer, 2003. **2**(4): p. 231-234.
82. Zacharakis, M., et al., *Predictors of Survival in Stage IV Metastatic Colorectal Cancer*. Anticancer Research, 2010. **30**(2): p. 653-660.
83. Vatandoust, S., T.J. Price, and C.S. Karapetis, *Colorectal cancer: Metastases to a single organ*. World Journal of Gastroenterology, 2015. **21**(41): p. 11767-11776.
84. Mekenkamp, L.J.M., et al., *Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases*. British Journal of Cancer, 2010. **103**(2): p. 159-164.
85. Chibaudel, B., et al., *FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer and high alkaline phosphatase level: an exploratory cohort of the GERCOR OPTIMOX1 study*. Ann Oncol, 2009. **20**(8): p. 1383-6.
86. Wang, J.Y., R. Tang, and J.M. Chiang, *Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1994. **37**(3): p. 272-7.
87. Narita, Y., et al., *CA19-9 level as a prognostic and predictive factor of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer patients undergoing*

- oxaliplatin-based chemotherapy*. Cancer Chemother Pharmacol, 2014. **73**(2): p. 409-16.
88. McNally, G.E., D.M. Lloyd, and J.P. Grondona, *Carcinoembryonic Antigen as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer with Liver Metastases*. Journal of Cancer Therapy, 2015. **Vol.06No.12**: p. 10.
89. Mitsuyama, Y., et al., *Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 are prognostic predictors of colorectal cancer with unresectable liver metastasis*. Oncol Lett, 2012. **3**(4): p. 767-771.
90. Tol , J., I.D. Nagtegaal , and C.J.A. Punt *BRAF Mutation in Metastatic Colorectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(1): p. 98-99.
91. Yokota, T., *Are KRAS/BRAF Mutations Potent Prognostic and/or Predictive Biomarkers in Colorectal Cancers?* Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2012. **12**(2): p. 163-171.
92. Holtzem, B., *Evaluation der Effektivität von Chemo- und Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom in der Medizinischen Klinik III am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern*. 2010, Klinikum der Universität München: Munich.
93. Venook, A.P., et al., *Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **317**(23): p. 2392-2401.
94. Headrick, J.R., et al., *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer*. Ann Thorac Surg, 2001. **71**(3): p. 975-9; discussion 979-80.
95. Regnard, J.-F., et al., *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers*. The Annals of Thoracic Surgery, 1998. **66**(1): p. 214-218.
96. Kanas, G.P., et al., *Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors*. Clinical Epidemiology, 2012. **4**: p. 283-301.
97. Ye, L.-C., et al., *Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(16): p. 1931-1938.
98. Modest, D.P., W. Hiddemann, and V. Heinemann, *Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms*. Der Internist, 2014. **55**(1): p. 37-42.

99. Sommeijer, D.W., et al., *Prognostic value of early objective tumor response (EOTR) to first-line systemic therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Individual patient data (IPD) meta-analysis of randomized trials from the ARCAD database*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(15_suppl): p. 3520-3520.
100. Villeneuve, P.J. and R.S. Sundaresan, *Surgical Management of Colorectal Lung Metastasis*. Clinics in Colon and Rectal Surgery, 2009. **22**(4): p. 233-241.
101. Gallinger, S., et al., *Liver resection for colorectal cancer metastases*. Current Oncology, 2013. **20**(3): p. e255-e265.
102. Folprecht, G., et al., *Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study)*. Ann Oncol, 2014. **25**(5): p. 1018-25.
103. Kataoka, K., et al., *Does "conversion chemotherapy" really improve survival in metastatic colorectal cancer patients with liver-limited disease?* World J Surg, 2014. **38**(4): p. 936-46.
104. Adam, R., et al., *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. Ann Surg, 2004. **240**(4): p. 644-57; discussion 657-8.
105. Wong, R., et al., *A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection*. Ann Oncol, 2011. **22**(9): p. 2042-8.
106. Gruenberger, T., et al., *Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(4): p. 702-8.
107. Lang, S.A., et al., *Long-term results after in-situ split (ISS) liver resection*. Langenbecks Arch Surg, 2015. **400**(3): p. 361-9.
108. Pillay, B., et al., *The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature*. Cancer Treat Rev, 2016. **42**: p. 56-72.
109. Ruers, T., et al., *Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC)*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(15_suppl): p. 3501-3501.

110. McCahill, L.E., et al., *Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10*. J Clin Oncol, 2012. **30**(26): p. 3223-8.
111. Costi, R., et al., *Palliative Resection of Colorectal Cancer: Does It Prolong Survival?* Annals of Surgical Oncology, 2007. **14**(9): p. 2567-2576.
112. Karoui, M., et al., *Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study*. Dis Colon Rectum, 2011. **54**(8): p. 930-8.
113. Ahmed, S., et al., *Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis*. Curr Oncol, 2013. **20**(5): p. e420-41.
114. van Rooijen, K.L., et al., *Prognostic value of primary tumour resection in synchronous metastatic colorectal cancer: Individual patient data analysis of first-line randomised trials from the ARCAD database*. Eur J Cancer, 2018. **91**: p. 99-106.
115. Rahbari, N.N., et al., *Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS - a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555)*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 142-142.
116. Michl, M., et al., *Das metastasierte kolorektale Karzinom – Eine Analyse der Behandlungsmodalitäten und Überlebenszeiten gestern und heute*. Dtsch med Wochenschr, 2014. **139**(41): p. 2068-2072.
117. Polat, E., et al., *Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer*. Current Oncology, 2014. **21**(1): p. e1-e7.
118. Lievre, A., et al., *KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer*. Cancer Res, 2006. **66**(8): p. 3992-5.
119. Vaughn, C.P., et al., *Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer*. Genes Chromosomes Cancer, 2011. **50**(5): p. 307-12.
120. Peeters, M., et al., *Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials*. Eur J Cancer, 2015. **51**(13): p. 1704-13.

121. Bipat, S., et al., *Imaging modalities for the staging of patients with colorectal cancer*. Neth J Med, 2012. **70**(1): p. 26-34.
122. Nozawa, H., et al., *Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience*. Experimental and Therapeutic Medicine, 2012. **3**(3): p. 449-456.
123. Segelman, J., et al., *Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Br J Surg, 2012. **99**(5): p. 699-705.
124. Klaver, Y.L.B., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2012. **18**(39): p. 5489-5494.
125. Kordatou, Z., P. Kountourakis, and D. Papamichael, *Treatment of older patients with colorectal cancer: a perspective review*. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2014. **6**(3): p. 128-140.
126. Adam, R., et al., *Liver resection of colorectal metastases in elderly patients*. Br J Surg, 2010. **97**(3): p. 366-76.
127. Cassidy, J., et al., *Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies*. J Cancer Res Clin Oncol, 2010. **136**(5): p. 737-43.
128. Folprecht, G., et al., *Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials*. J Clin Oncol, 2008. **26**(9): p. 1443-51.
129. Reiter, W., et al., *Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer*. Anticancer Res, 2000. **20**(6d): p. 5195-8.
130. Wang, W.S., et al., *CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**(43): p. 160-4.
131. Vukobrat-Bijedic, Z., et al., *Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma*. Medical Archives, 2013. **67**(6): p. 397-401.
132. von Einem, J.C., et al., *Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial*. J Cancer Res Clin Oncol, 2014. **140**(9): p. 1607-14.

133. Lee, M.S., D.G. Menter, and S. Kopetz, *Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes*. J Natl Compr Canc Netw, 2017. **15**(3): p. 411-419.
134. Arnold, D., et al., *Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials*. Ann Oncol, 2017. **28**(8): p. 1713-1729.
135. Etienne-Grimaldi, M.-C., et al., *K-Ras Mutations and Treatment Outcome in Colorectal Cancer Patients Receiving Exclusive Fluoropyrimidine Therapy*. Clinical Cancer Research, 2008. **14**(15): p. 4830-4835.
136. Colucci, G., et al., *Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4866-75.
137. Ng, W.W., et al., *A preliminary analysis of combined liver resection with new chemotherapy for synchronous and metachronous colorectal liver metastasis*. Asian J Surg, 2009. **32**(4): p. 189-97.
138. van der Pool, A.E., et al., *'Staged' liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases: differences in clinicopathological features and outcome*. Colorectal Dis, 2010. **12**(10 Online): p. e229-35.
139. Bruera, G., et al., *Effectiveness of liver metastasectomies in patients with metastatic colorectal cancer treated with FIr-B/FOx triplet chemotherapy plus bevacizumab*. Clin Colorectal Cancer, 2012. **11**(2): p. 119-26.
140. Folprecht, G., et al., *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 38-47.
141. Holch, J.W., et al., *Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial*. Int J Cancer, 2017.

8 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (UICC 2009).....	11
Tabelle 2: UICC-Stadiengruppierung	12
Tabelle 3: Studien zur Erstlinientherapie (modifiziert nach <i>Holch et al.</i>).....	19
Tabelle 4: RECIST 1.1 [72]	24
Tabelle 5: ECOG-Status.....	26
Tabelle 6: Patienten- und tumorspezifische Charakteristika bei Erstdiagnose .	33
Tabelle 7: Vergleich der palliativen Chemo-/Immuntherapie-Substanzen im zeitlichen Verlauf	39
Tabelle 8: Antikörpertherapie im Rahmen der Erstlinie im Kollektiv II	40
Tabelle 9: Metastasenresektion.....	42
Tabelle 10: Lokal ablativ Verfahren	43
Tabelle 11: Gesamtüberleben nach bestem Ansprechen in der Erstlinientherapie.....	47
Tabelle 12: Primäre Metastasenresektion	49
Tabelle 13: Überlebenszeit nach Lebermetastasenresektion	50
Tabelle 14: Gesamtüberleben abhängig von Patienten- und Tumorcharakteristika (Überblick).....	52
Abbildung 1: Therapeutisches Vorgehen nach den ESMO-Leitlinien 2016	22
Abbildung 2: Anzahl der verabreichten Chemotherapielinien im Vergleich	38
Abbildung 3: Metastasenresektionen gesamt.....	41
Abbildung 4: Gesamtüberleben beider Kollektive	44
Abbildung 5: Bestes Ansprechen in der Erstlinientherapie	45
Abbildung 6: Überlebenskurven nach bestem Ansprechen.....	47
Abbildung 7: Überlebenskurven Metastasenresektion	49
Abbildung 8: Überlebenskurven nach Alter bei Erstdiagnose.....	84
Abbildung 9: Überlebenskurven nach CEA-Wert bei Erstdiagnose	84
Abbildung 10: Überlebenskurven nach CA 19-9- Wert bei Erstdiagnose	84
Abbildung 11: Überlebenskurven nach Lokalisation des Primarius	85
Abbildung 12: Überlebenskurven nach Lokalisation des Primarius (linksseitig vs. rechtsseitig)	85
Abbildung 13: Überlebenskurven nach Metastasierungsmuster.....	85
	82

Abbildung 14: Überlebenskurven nach Anzahl der Organsysteme	86
Abbildung 15: Überlebenskurven nach liver limited disease (LLD).....	86

9 ANHANG

Abbildung 8: Überlebenskurven nach Alter bei Erstdiagnose

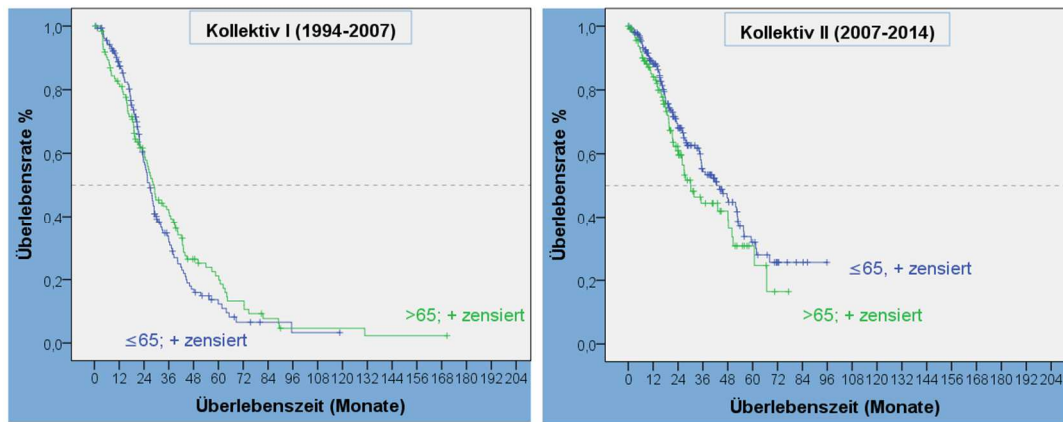


Abbildung 9: Überlebenskurven nach CEA-Wert bei Erstdiagnose

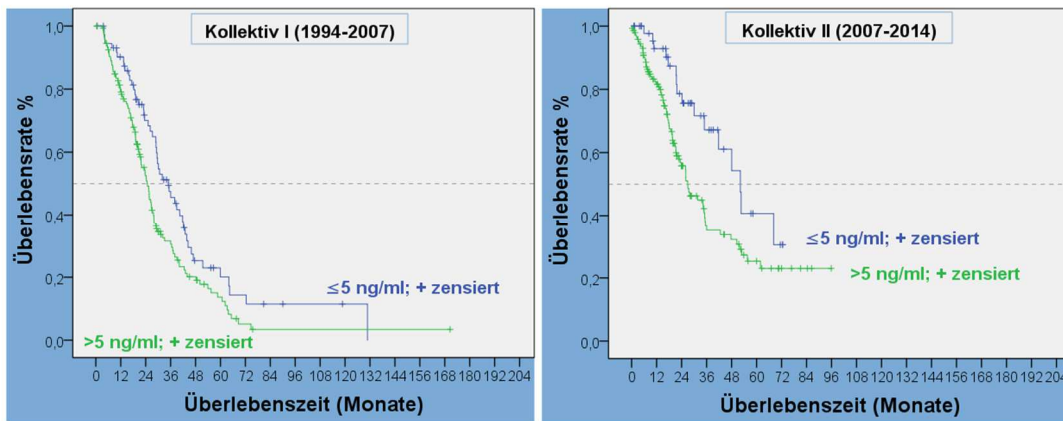


Abbildung 10: Überlebenskurven nach CA 19-9- Wert bei Erstdiagnose

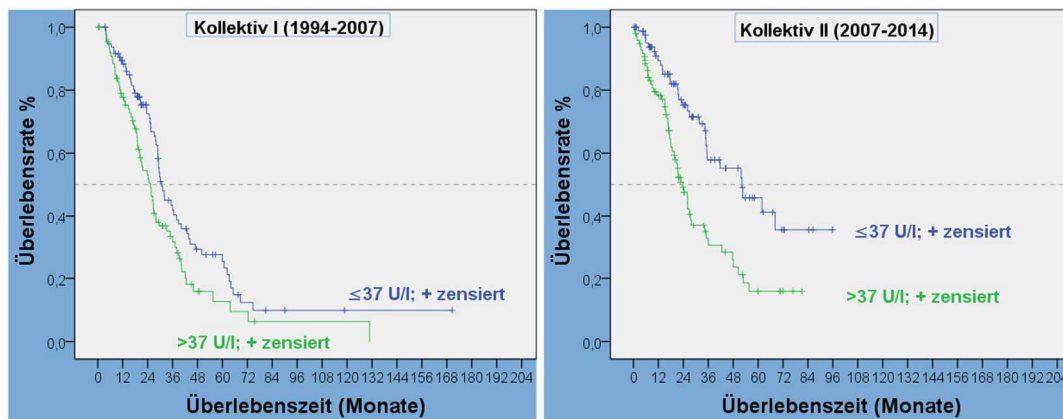


Abbildung 11: Überlebenskurven nach Lokalisation des Primarius

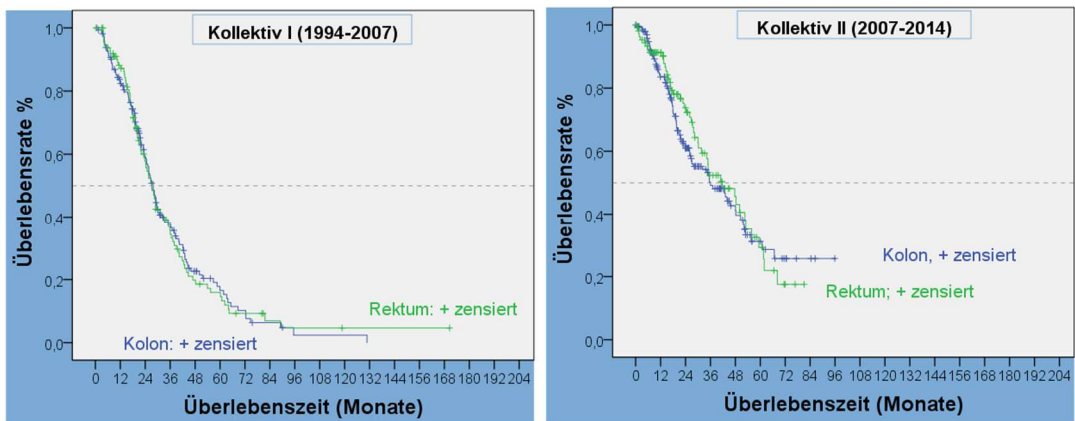


Abbildung 12: Überlebenskurven nach Lokalisation des Primarius (linksseitig vs. rechtsseitig)

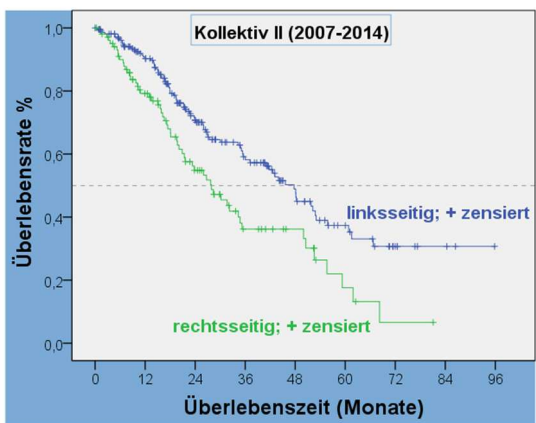


Abbildung 13: Überlebenskurven nach Metastasierungsmuster

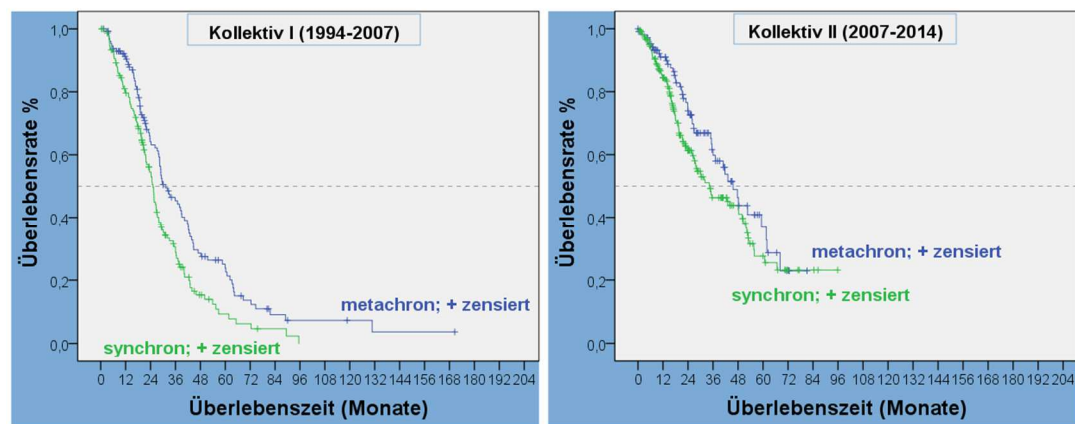


Abbildung 14: Überlebenskurven nach Anzahl der Organsysteme

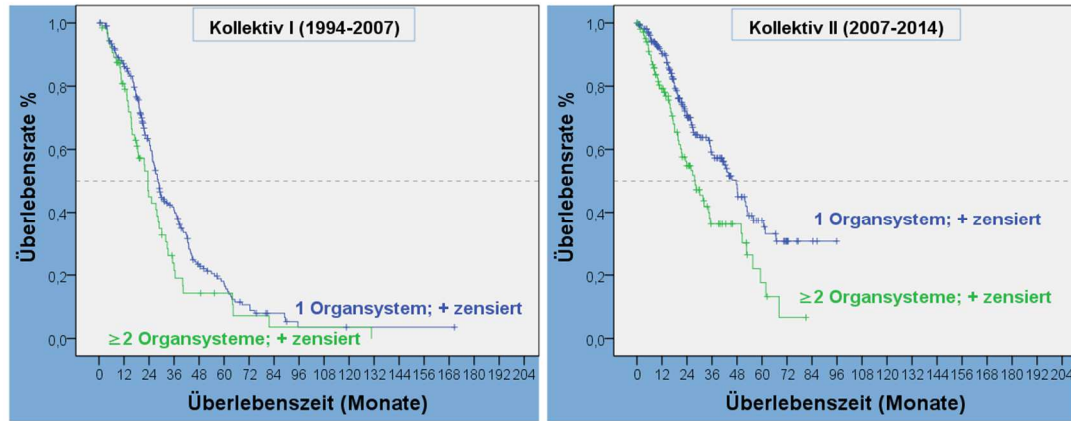
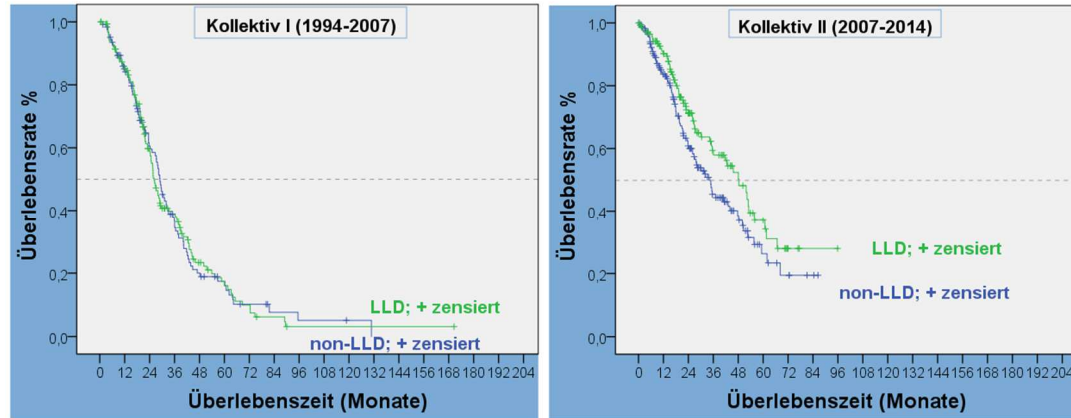


Abbildung 15: Überlebenskurven nach liver limited disease (LLD)



10 LEBENSLAUF

11 DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. med. Volker Heinemann für die Überlassung dieses interessanten Themas und die guten Arbeitsbedingungen bedanken.

Ebenso danke ich meinem Betreuer Dr. Julian Holch für die stets intensive und regelmäßige Unterstützung sowie die konstruktiven Rückmeldungen.

Bei Charlotte Lamersdorf bedanke ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit.

Für Hilfestellungen in statistischen Fragen möchte ich mich bei Fr. Dr. Ingrid Ricard herzlich bedanken.

Matthias Exner, Herbert Stepp und Willi Stepp danke ich für die kritische Durchsicht meines Manuskripts.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Partnerin Verena Brummer und meiner ganzen Familie für die Unterstützung während meiner kompletten Ausbildungszeit bedanken.

12 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Demmer, Maximilian Matthias

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Das metastasierte kolorektale Karzinom – Eine Analyse der Überlebenszeiten
und Therapiemodalitäten im zeitlichen Verlauf
von 1994 bis 2014“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich macht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, 05.08.2020

Maximilian Demmer

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand
